UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II
Unités d'Enseignement et de Recherche
des Sciences médicales et pharmaceutiques

Année 1974 – Thèse n° 294

Etude des protéines sériques chez 130 vieillards Aspects statistiques et diagnostiques

---

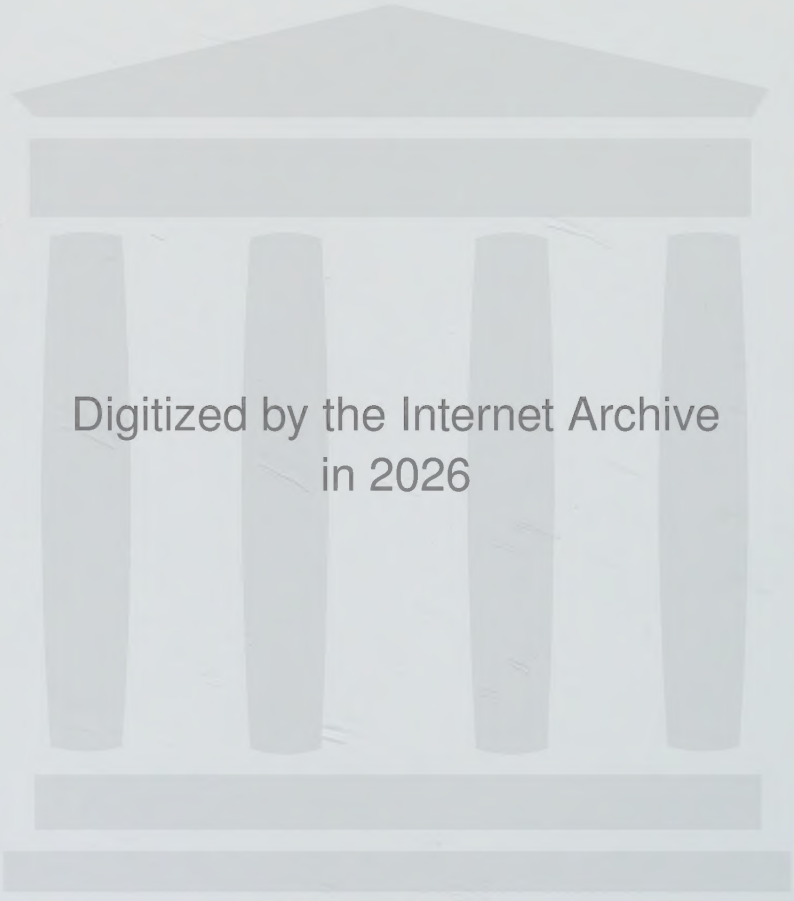
Thèse pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
le mercredi 23 octobre 1974

par Christian DEROSIER
Elève de l'Ecole du Service de Santé des Armées – Bordeaux
Diplômé de Médecine Tropicale
né le 19 Novembre 1947 à Angoulême (Charente)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. H. CHOUSSAT	Professeur	Président
M. G. NEVERRE	Professeur	Juges
M. J. MEUNIER	Professeur	
M. P. GALLEY	Agrégé	

Éditions Bergeret, 71, rue Leyteire – BORDEAUX
Tél. (56) 91.12.59


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547319_0010

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II
Unités d'Enseignement et de Recherche
des Sciences médicales et pharmaceutiques

Année 1974 – Thèse n° 294

Etude des protéines sériques chez 130 vieillards Aspects statistiques et diagnostiques

---

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le mercredi 23 octobre 1974

par Christian DEROSIER
Elève de l'Ecole du Service de Santé des Armées – Bordeaux
Diplômé de Médecine Tropicale
né le 19 Novembre 1947 à Angoulême (Charente)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. H. CHOUSSAT	Professeur	Président
M. G. NEVERRE	Professeur	Juges
M. J. MEUNIER	Professeur	
M. P. GALLEY	Agrégé	

Éditions Bergeret, 71, rue Leyteire – BORDEAUX
Tél. (56) 91.12.59

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA FEMME

Je te remercie pour ta patience et l'amour que tu as mis à me seconder.

A MES ENFANTS, Emmanuel et Marc

A MES PARENTS

Je vous remercie de votre aide et de votre affection. Elles m'ont permis d'accéder à ce métier que j'aime.

A MES FRERES et BELLES-SŒURS et LEURS ENFANTS

A MA GRAND-MERE, ONCLES, TANTES, COUSINS

A MES BEAUX-PARENTS, BEAU-FRERE et BELLE-SŒUR

A MES AMIS

A TOUS MES MAITRES

AU PERSONNEL DE LA MAISON DU HAUT-LEVEQUE

Avec toute ma sympathie pour leur collaboration professionnelle et amicale.

AU LABORATOIRE DE BIOLOGIE DE XAVIER-ARNOZAN

Je remercie toutes les personnes qui ont assuré la partie biologique de ce travail.

A Monsieur le Médecin Général
de 2ème Classe CURET

Spécialiste des Hôpitaux des Armées
Officier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre National du Mérite
Croix de Guerre 1939 - 1945
Directeur de l'Ecole du Service de Santé des Armées - Bordeaux

A Monsieur le Médecin en Chef
de 1ère Classe GAVARRINO

Chevalier de la Légion d'Honneur
Chevalier de l'Ordre National du Mérite
Croix de la Valeur Militaire
Sous-Directeur de l'Ecole du Service de Santé des Armées - Bordeaux

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur Pierre GALLEY

Maître de Conférences agrégé de Médecine Interne
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez inspiré ce travail.
Vous nous avez guidé dans notre apprentissage au lit du malade.
Nous vous en remercions respectueusement.

Monsieur le Professeur J. MEUNIER

Professeur Titulaire d'Histologie, Embryologie, Cytogénétique
Biologiste des Hôpitaux
Docteur ès Sciences
Chevalier des Palmes académiques
Visiting professor à l'Université de Birmingham

Nous vous remercions de votre parfait enseignement à la Faculté et sommes honoré de vous voir siéger à notre Jury de Thèse.

Monsieur le Professeur E. NEUZIL

Professeur de Biochimie médicale "B"
Médecin Biologiste des Hôpitaux, Chef de Service
Docteur ès Sciences
Officier des Palmes académiques
Officier du Mérite Sénégalais

Vous nous avez beaucoup appris et guidé à la Faculté et pour ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur H. CHOUSSAT

Professeur de Pathologie médicale
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier des Palmes académiques
Médaille d'Honneur des Epidémies
Officier de l'Ordre national du Mérite

Nous avons eu la chance de profiter de votre enseignement et de votre expérience de clinicien.

Vous avez accepté de présider cette Thèse.

Nous vous en remercions respectueusement.

ETUDE DES PROTEINES SERIQUES CHEZ 130 VIEILLARDS

ASPECTS STATISTIQUES ET DIAGNOSTIQUES

°°°

INTRODUCTION

°°°

Au cours des différents stages effectués dans les hôpitaux, nous avons eu la chance de rester neuf mois dans le service de médecine interne et de gériatrie de la maison du Haut-Lévêque du C. H. R. de Bordeaux.

Le professeur CHOUSSAT nous y accueille avec beaucoup de sympathie, en faisant cette remarque : "les étudiants sont souvent réticents pour venir dans ce service, mais il est rare d'en trouver qui repartent sans quelques regrets." Et c'est vrai : nous sommes immédiatement passionnés par nos malades. La pathologie que nous rencontrons dans cet établissement est très particulière. Les questions soulevées sont bien différentes de ce que l'on nous apprend.

Parmi tous ces problèmes, nous nous sommes intéressés tout particulièrement à la protéinémie du vieillard. La carence protéinique entraîne rapidement, chez le vieillard, un amaigrissement, un manque d'entrain, une baisse de l'état général, conséquences de la floraison d'infections locales ou générales, d'escarres, de fractures...

D'autre part, certains de nos malades sont alités et immobilisés pour longtemps (hémiplégie, fracture du col du fémur...) Ceux-ci sont plus facilement sensibles à l'anorexie, à l'asthénie (surtout psychique), à l'amaigrissement, malgré l'effort d'un personnel dévoué.

Systématiquement et à juste titre, le médecin demande aux laboratoires de pratiquer des examens biologiques, en particulier un dosage des protéines sanguines, ainsi qu'un examen électrophorétique. Il s'aperçoit souvent qu'il n'existe pas d'hypoprotéinémie majeure, mais bien plus fréquemment une hypo-albuminémie.

L'étiologie est souvent difficile à déterminer (réduction des ingesta, augmentation des excréta, augmentation non compensée des besoins). Mais pratiquement une alimentation riche en protéïnes, une recharge en sérum-albumine (par perfusion), peuvent rééquilibrer ces malades. HIPPOCRATE ne disait-il pas : "Que votre aliment soit votre principal médicament."

Ceci se vérifie lors des grandes famines mondiales, dans les camps de concentration, en Afrique avec le Kwashiorkor, et chez les vieillards dénutris.

Devant une de ces manifestations du vieillissement, nous avons voulu en savoir davantage. Aussi, avec le concours des malades de la maison de retraite du Haut-Lévêque, des professeurs CHOUSSAT, GALLEY, NEUZIL (qui s'est chargé de la partie biologique) et MEUNIER (qui s'est chargé du secteur hématologie), nous avons étudié ce qu'était la protéinémie chez 155 vieillards âgés de 65 à 100 ans. La première partie de cette étude sera consacrée aux rappels fondamentaux. Il est en effet indispensable de donner un aperçu des problèmes soulevés et d'expliquer brièvement la biochimie et le métabolisme des protéines. Les explications du vieillissement n'en sont encore qu'au stade des hypothèses, et nous donnerons un bref compte-rendu des travaux entrepris jusqu'à ce jour; le métabolisme protidique (anabolisme et

catabolisme) sera ensuite abordé dans l'étude du bilan azoté; puis nous préciserons dans une étude biochimique simple, ce que sont ces protéines sériques, avant de donner quelques résultats statistiques sur ce sujet.

Dans une deuxième partie, nous exposerons nos recherches personnelles. Nous expliquerons, tout d'abord, les méthodes avec lesquelles nous avons testé nos malades (électrophorèse, immuno-électrophorèse, immuno-diffusion radiale simple).

Après avoir présenté nos sujets, nous donnerons nos résultats, qui seront ensuite commentés, puis discutés.

Enfin pour certains sujets, présentant des troubles protéiniques particuliers, nous avons élargi notre champ d'investigation, pour affiner nos diagnostics. Nous verrons à ce propos, les difficultés auxquelles nous nous sommes heurtés.

°°°°°

PREMIERE PARTIE

QUELQUES RAPPELS FONDAMENTAUX

°°°°

A ce jour, les théories sur le vieillissement n'en sont qu'au stade des hypothèses. Les problèmes posés n'ont été soulevé que récemment, à la suite, surtout, de l'accroissement du nombre des hommes et des femmes de plus de 65 ans.

Les mots "gériatrie" et "gérontologie" sont nouveaux, et il n'y a qu'une année que cette matière est inscrite au programme des étudiants de la Faculté de médecine de BORDEAUX.

Les progrès de la médecine ont contribué à augmenter l'espérance de vie. BOURLIERE constata qu'en 1805 l'espérance de vie était de 68, 9 ans pour la femme et 68, 1 pour l'homme, tandis qu'elle était de 76, 7 pour la femme et 72, 4 ans pour l'homme en 1955. Une nouvelle pathologie est ainsi apparue.

° ° ° °

PREMIER CHAPITRE

RAPPELS

o o o

I) MISE AU POINT SUR LE VIEILLISSEMENT

Avant de commencer la rédaction de cette thèse, nous avons lu des ouvrages concernant le vieillissement. N'ayant aucune connaissance particulière en gériatrie et en gérontologie, nous avons été intéressé et surpris devant le nombre impressionnant des trauvaux entrepris.

Nous n'avons plus douté, alors, que la vieillesse était devenue un des problèmes majeurs de la pathologie moderne, et c'est bien normal : la majorité des hommes, en pays économiquement supérieur s'entend, arrivent à l'âge de la retraite, et la perspective plus ou moins proche de la mort, les angoisse. Les études concernant la vieillesse, et parfois la recherche de drogues "rajeunissantes" ne nous surprennent donc pas.

A travers ces quelques pages ; nous donnerons un aperçu de ces travaux.

BOURLIERE F. dans un de ses articles (16), faisait quelques remarques sur le matériel expérimental. Les animaux meurent plus ou moins tôt et il est impossible d'avoir des races où les sujets meurent

pratiquement en même temps. Il est alors indispensable, lorsqu'il y a mort, d'éliminer les causes externes ou "écologiques" (nourriture, sommeil, milieu de vie..) pour ne garder que les causes "endogènes", les seules qui soient intéressantes à étudier pour le biochimiste.

HUET JA. dans un de ses articles (37), faisait une mise au point des travaux cliniques, biologiques et psycho-sociologiques. Sur le plan clinique, les études ont été nombreuses : sur le cancer, la pathologie mentale, la traumatologie, l'hématologie, la tolérance aux drogues et surtout sur la thyroïde (cette glande semble jouer un rôle majeur dans le phénomène du vieillissement et de nombreux auteurs se sont intéressés à ce problème : MASI, OLENSEN, ANDERSEN, BAUER, MAC KENSIE, MENDE). Sur le plan psycho-sociologique des travaux ont été réalisés sur les modifications de la personnalité, sur les problèmes de l'insertion dans ce monde du troisième âge, sur les problèmes de solitude, d'argent...

Mais c'est certainement sur le plan biologique que les travaux ont été les plus nombreux.

Pour HUET, le phénomène de vieillissement est la manifestation d'une série de conditions pathologiques affectant les "tuteurs" (tissus conjonctifs...) les "vecteurs"(vaisseaux sanguins et lymphatiques), les "transformateurs" (glande neuro-endocrine).

D'autres auteurs ont étudié les modifications de l'intima des vaisseaux en fonction de l'âge : comportement des cellules, variation de l'ADN, rôle de l'acide hyaluronique, du cholestérol...

WALFORD (57) a, quant à lui exposé une théorie immunologique du vieillissement : "Ce phénomène, chez les vertébrés, est certainement dû, à long terme, à des réactions mineures d'histo-incompatibilité entre les cellules immuno-compétentes." Il constate la formation de substances amyloïdes chez les vieux animaux.

En prenant des souris ou des hamsters nouveau-nés et en leur injectant des cellules de rate d'adulte, il s'aperçoit que ces jeunes animaux fabriquent eux aussi des substances amyloïdes, et que leur durée de vie est raccourcie (mais l'interprétation des résultats fut parfois faussée par l'apparition de lymphome : origine virale ou immunologique ?).

ZIRONI a constaté que le plasma contenait des substances toxiques rendant impropre la culture des cellules in vitro, que la cicatrisation diminuait avec l'âge, que la perméabilité des cellules s'abaissait, que le métabolisme catabolique était supérieur au métabolisme anabolique, entrainant une diminution de la masse corporelle. ZIRONI et BOURLIERE signalent que les cellules qui ne se reproduisaient pas sont celles qui vieillissent: le fait concerne essentiellement les neurones, tandis que l'hypophyse et les glandes surrénales conservent une fonction plus ou moins normales avec l'âge.

RUOL (48) entrepris une étude sur le métabolisme de l'eau et du sel de la personne âgée : Il constate que l'eau totale du corps (Total body water : T. B. W.) ne varie pas de façons significatives en valeur absolue, mais diminue chez le vieillard si l'on effectue le calcul de la T. B. W. en fonction du poids et de la surface corporelle. Il note que la T. B. W. est plus importante chez l'homme que chez la femme, vieux ou jeune, en valeur absolue et relative (au poids et à la surface). Elle est plus importante chez le vieil obèse en valeur absolue seulement. Le volume des liquides extra-cellulaires est sensiblement le même chez le jeune, l'adulte et le vieillard. L'analyse chimique des tissus et l'emploi du potassium 42 montrent que le pool potassique diminue avec l'âge. Chez les vieux animaux le pool sodique est augmenté et ceci se remarque en comparant les résultats du jeune et du vieillard (mesures effectuées avec des isotopes de sodium). De plus il observe l'augmentation du débit urinaire journalier de l'eau et la diminution de celle-ci et des électrolytes dans des organes tels le poumon, les glandes sudoripares, la peau.

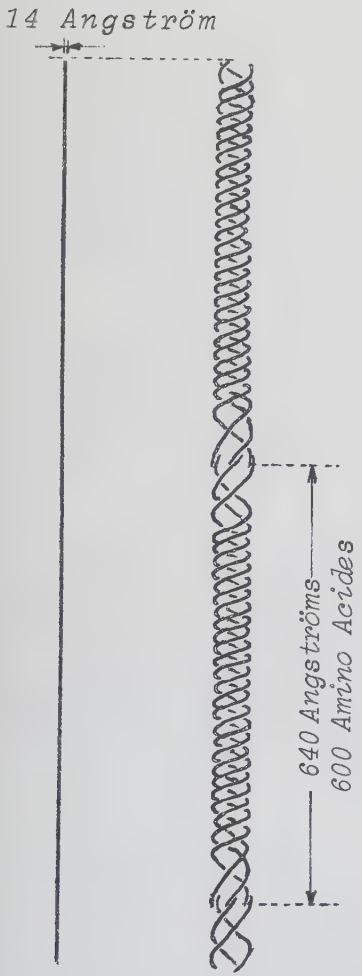
La densité urinaire est légèrement plus augmentée et la clearance de l'eau libre plus basse chez le vieillard.

Nous terminerons ce premier paragraphe par une étude réalisée sur le collagène.

VERZAR F. (5) constate que l'âge donné par le calendrier ne reflète pas l'âge véritable de l'animal considéré. Il a donc essayé de trouver un moyen de le calculer de façon biologique à travers les constituants moléculaires des tissus. Le collagène représente 40 % des protéines de l'organisme et change dans sa structure moléculaire avec l'âge affectant ainsi son intégrité et ses fonctions. Il peut ainsi servir à calculer l'âge biologique. Une fois formé et utilisé il ne peut être repris pour de nouvelles fonctions (démontré par l'utilisation de molécules radio-actives sur le tendon de rats).

Au départ il est constitué par de longues chaines d'amino-acides synthétisées dans les cellules du tissu conjonctif à partir du code génétique. Puis par hydroxylation la proline et la lysine deviennent hydroxyproline et hydroxylysine et vont se combiner à ces chaines. D'autres protéïnes "universelles" s'y associent et forment le tropocollagène puis le collagène. Ces chaines ont une configuration en triple hélice. Au microscope électronique on constate que toutes les fibres sont du même type. A partir de 10 hélices se forme une super hélice (comme un cable) et ceci se répète pour aboutir à une structure visible en microscopie optique.

L'expérience de VERZAR est réalisée avec des tendons de rat. (En effet toutes les cuisinières le savent, les tendons mis dans l'eau chaude se rétractent). Il prend des tendons de 0, 5 cm de diamètre et de 10 cm de long. Au bout libre du tendon, il suspend des poids de 1, 2, 3 grammes. A 60°C le tendon avec un poids de un gramme perd 25% de sa longueur.



Triple hélice

Si l'on continue à chauffer il continue à rétrécir même avec un poids de deux grammes, et à 65°C, avec un poids de trois grammes, il ne se contracte plus et se casse. Il refait ces expériences avec des queues de rats de 30 mois et note que le poids maximum pour qu'elles ne se contractent pas et ne cassent pas est de dix grammes : donc plus le rat est vieux et plus la traction exercée doit-être grande.

A l'aide de cette expérience il a mesuré les effets de l'âge sur une contraction isotonique. Par un autre montage il a mesuré les effets de l'âge sur une contraction isométrique : les résultats sont semblables et plus précis. Au niveau moléculaire il remarque que lorsque la température monte, les hélices formant le collagène se contractent, les liaisons inter-moléculaires n'étant pas assez résistantes.

Il note aussi que lorsque le collagène est dénaturé, il devient insoluble et qu'il y a formation de liaisons hydrogènes et covalentes plus résistantes. Le collagène baigné dans des liquides transportant des ions, des substances telles que les mucopolysaccharides, les muco-protéïnes, peut contracter ce genre de liaison, d'où le phénomène de vieillissement.

MARTIN et AXELROD, deux de ses collaborateurs, mettent au point la méthode de détermination de l'hydroxyproline qui permet d'évaluer le taux de collagène. Enfin VERZAR constate que les drogues dites rajeunissantes telle que la procaïne, n'agissent pas sur le collagène. Mais des agents de tannage tel le formaldéhyde, entraînent une résistance plus grande de la fibre. De même l'action de l'iodure de potassium (travaux de BANGA) ou du perchlorate de sodium (travaux de CHVAPIL) augmente la résistance du collagène. Celle-ci augmente encore en associant ces produits.

A. RUIZ-TORRES souligne que la destruction ou la perte d'unités fonctionnelles d'un organe, entraîne la collagénisation de ce dernier. Chez l'homme vieillissant on observe le même phénomène considéré comme une fibrogenèse.

Cependant dans d'autres organes il découvre que la collagénisation est faible. Il y a dans l'os et la peau une diminution du collagène soluble laissant en place le collagène déjà mûri et vieilli, donc moins soluble. Ceci laisse supposer une régression de la synthèse du collagène ou un manque d'apport de ses constituants. Pour E. LETTERER, le phénomène du vieillissement perdrait ainsi le sens d'une usure et serait davantage un mécanisme de "régulation".

II) BILAN AZOTE

La notion de bilan azoté est fondamentale pour aborder le métabolisme protéique. En effet c'est dans l'usure des tissus dont les éléments vieillissent et meurent qu'il faut chercher l'origine des besoins azotés. La continuité des phénomènes vitaux exige la reconstitution des substances disparues.

Nous commencerons par quelques rappels historiques avant d'étudier le bilan azoté.

En 1772 SCHIEK, PRIESTLEY, LAVOISIER, caractérisaient l'azote en tant qu'élément chimique dans l'atmosphère, à l'état libre et dans la matière à l'état constitué.

En 1816 MAGENDIE montrait que le chien devait recevoir dans sa ration des substances azotées et qu'il ne pouvait assimiler l'azote de l'air.

En 1838 le néerlandais MALDER créa le mot "protéine" pour désigner une famille de substances organiques indispensables à la vie des animaux et caractérisées par la présence constante d'azote, de carbone, d'oxygène, d'hydrogène, souvent accompagnées de phosphore et de soufre.

En 1851 le français BOUSSINGAULT disait que la faculté nutritive des aliments est proportionnelle à la quantité d'azote qui entre dans leur composition.

Le chimiste von LIEBIG (39) précisait les conditions de formation des protéines animales à partir des composants de la ration : "Le jeune animal reçoit les constituants de son sang, de la caséine du lait, une métamorphose se produit... La quantité d'aliments azotés nécessaire pour restaurer l'équilibre entre la destruction et l'élaboration est directement proportionnelle aux quantités de tissus métamorphosés. La quantité de tissus ainsi usés peut-être mesurée par l'excrétion urinaire. Les principes azotés servent à la production de chaleur."

Entre 1858 et 1867 VOIT vérifiait sur le chien puis sur l'homme que l'organisme adulte, en équilibre de poids, ne perd ni ne gagne d'azote. Après variations en plus ou en moins le bilan azoté se rééquilibre mais avec un temps de latence notable. Il existe donc plusieurs niveaux d'équilibre azoté correspondant à des taux d'ingestion différents.

En 1887 PFLUGER insistait à nouveau sur le caractère vital des protéines qui satisfont à toutes les exigences de l'organisme suivant ainsi l'idée de PETTENKOFER et VOIT (1886) selon laquelle les protides, les glucides et les lipides sont interchangeables comme aliments énergétiques.

En 1890 et 1900 RUBNER et son école formulait une donnée importante qui apporta une limite inférieure à la validité de la loi d'équilibre azoté et démontre la nécessité d'un minimum azoté.

En 1905 FOLIN montrait que la répartition des composés azotés de l'urine n'était pas la même selon que l'organisme reçoit ou non l'azote alimentaire. Cet auteur décomposait ainsi le métabolisme azoté en deux éléments distincts : un catabolisme endogène qui correspond à la dépense minimale d'azote, un catabolisme exogène qui varie avec l'importance du ravitaillement azoté.

Enfin avec l'étude et la décomposition en éléments plus simples des protéines on en arrivera à la notion d'acides aminés indispensables : "l'efficacité nutritionnelle des protéines est basée non sur leur composition centésimale en azote, carbone, hydrogène, oxygène, soufre, mais sur la proportion des acides aminés qu'elles renferment. Il en existe 18 environ. Beaucoup sont indispensables à la construction des tissus et à la compensation des pertes cellulaires. L'efficacité de chaque protéine est liée aux proportions minimales de ces acides aminés qui ne peuvent être synthétisés par l'organisme animal."

Ce bref aperçu de l'histoire du bilan azoté montre un double aspect : il y a un besoin quantitatif et un besoin qualitatif. "Cette distinction va de pair avec la dualité du rôle des constituants azotés éléments constructeurs servant à l'édification des tissus, éléments fonctionnels précurseurs d'hormones et d'enzymes." (TERROINE(53)).

Certains cas de maigreur (maigreur constitutionnelle) s'accompagnent souvent d'une nutrition normale, alors que certains états d'obésité (type Cushing) s'accompagnent de dénutrition protidique. Cependant dans les cas d'amaigrissement progressif de 10 % maximum, seules les réserves de graisse en patissent ; si l'amaigrissement dépasse 20 % il y a dénutrition protidique. De nombreuses études ont montré que la sensibilité à la dénutrition protidique est d'autant plus marquée que le régime auparavant était plus riche et que le sujet était plus gros mangeur. Un autre élément important à considérer dans la genèse de cette dénutrition est la mise en branle des systèmes neuro-endoctriniens de défense et surtout l'accroissement d'activité des hormones catabolisantes que sont les glucocorticoïdes : elles remanient les protéines tissulaires et assurent la néoglycogenèse, entraînant :

- fonte musculaire ;
- chute du potassium échangeable ;
- nouvelle répartition de l'eau ;

S'il existe des glucides et des lipides de réserve, le fait n'existe pas pour les protéines. Or celles-ci outre le rôle plastique des parenchymes nobles, ont aussi un rôle énergétique potentiel utilisé lors des états de détresse : les protéines consommées sont alors celles de ces parenchymes. Toute dénutrition protéique attaque donc la substance même de l'organisme et les matériaux sont puisés selon un ordre de priorité tissulaire :

- tissu lymphoïde ;
- foie ;
- muscles ;
- tube digestif ;
- reins ;
- glandes endocrines.

Longtemps le coeur, le cerveau, le plasma restent protégés. Les protéines étant en outre le support d'activité enzymatique et hormonale s'il y a altération au niveau de cet équipement un certain nombre de conséquences peuvent en découler :

- diminution protoplasmique ;
- diminution de la masse grasse ;
- augmentation des espaces extra-cellulaires ;
- anomalie de la perméabilité capillaire ;
- anomalie viscérale avec tendance stéatosique ;
- rétention hydrosodée et déplétion potassique ;
- atrophie des muqueuses du grêle ;
- atonie et atrophie de la musculature lisse, qui entraîne au niveau du tube digestif des troubles de l'absorption accélérant ainsi l'irréversibilité de la carence calorico-azotée.

Principe du bilan azoté : le bilan azoté est égal à la différence entre l'azote ingéré et l'azote excrété en 24 heures par les urines surtout mais aussi par la peau et les feces.

$Ba = Ai - Ae$ $\quad Ae = Au + Ap + Af.$

A) Besoins quantitatifs d'azote.

Le besoin azoté est manifeste chez le jeune en croissance et la femme qui allaite ; chez l'adulte normal l'excrétion d'azote est la même en quantité que l'ingestion : c'est la loi de l'équilibre azoté. En cas de fortes restrictions l'azote éliminé l'emporte sur l'azote ingéré. Pendant le jeûne total il y a quand même excrétion azotée d'où la notion du besoin d'entretien. En 1933 TERROINE définit les pertes urinaires irréductibles comme étant la limite inférieure du catabolisme azoté de caractère obligatoire. Sa mesure exige des conditions expérimentales rigoureuses et incompatibles avec la vie normale. Pour lui c'est la dépense endogène spécifique : elle est la même pour tous les homéothermes de 30 à 500 kilogrammes lorsqu'elle est rapportée au métabolisme basal (TERROINE s'est limité à la mesure de l'excrétion urinaire d'azote).

On a ainsi mesuré le besoin minimum d'entretien : environ un gramme de protéines par kilogramme de poids et par jour (note des experts de la S. D. N. en 1958.).

Mais certains nutritionnistes opposent à ce besoin minimum le besoin de fonctionnement. En effet, et ATWATER l'avait déjà remarqué en 1899, le besoin ne peut reposer sur le taux minimal susceptible d'équilibrer le bilan, mais bien sur le niveau qui maintient le meilleur état de nutrition, c'est à dire le plus avantageux.

Après de nombreuses expériences (RUBNER, KRAUT, YOSHIMURA, YAMAGI, KEYS et coll.) , le besoin de fonctionnement a été fixé plus ou moins arbitrairement à 100 grammes de protides. Ceci est aussi la position de TREMOLIERES en France. HEGSTED en 1964 signale les erreurs que comporte la détermination des bilans azotés : quantité souvent sur-estimée, excréta souvent sous-estimés. Enfin ces calculs peuvent être influencés et faussés par des facteurs psychologiques : ceux ci peuvent accroitre les pertes azotées de façon importante (MAZEK, ORTEN).

B) Besoins qualitatifs d'azote.

Tout l'azote qui pénètre dans l'organisme n'est pas intégralement utilisé à des fins anaboliques.

La différence entre le taux d'ingestion et d'excrétion (bilan) ou le degré d'une production tissulaire (gain de croissance) varie d'une protéine à l'autre et caractérise leur qualité et leur efficacité relative. Les rendements nutritionnels dépendent de plusieurs facteurs, dont les plus importants sont la digestibilité et la composition des protéines en acides aminés indispensables. L'homme doit recevoir en proportions convenables la totalité des acides aminés indispensables.

Méthode de mesure : On retire à l'homme ou à l'animal successivement d'un mélange complet chacun des constituants ; on étudie alors l'effet de soustraction pour déterminer le caractère indipensable de l'acide aminé manquant.

III) LES PROTEINES PLASMATIQUES

On distingue plus de 90 protéines dans le sérum sanguin. Elles se différencient les unes des autres par un certain nombre de critères : structure, caractère homogène, concentration, activité biochimique...

On peut scinder les protéines sériques en deux groupes : les albumines et les globulines, ces dernières étant insolubles dans le sulfate d'ammonium en solution à demi-saturation.

Leurs propriétés sont infiniment variées : rôle physique dans le maintien de la pression osmotique, rôle de transport, possibilité de former des complexes, propriétés immunologiques, activité biochimique directe dans les réactions de coagulation par exemple... Elles ont toutes un très grand intérêt.

Le lieu de synthèse est le système réticulo-endothélial pour les gamma-globulines et le foie pour toutes les autres. L'atteinte de l'un de ces deux systèmes altérera la synthèse des composés et perturbera éventuellement leurs activités biologiques.

A) Structure des protéines.

1) Structure primaire

Comme pour toutes les protéines la chaîne spécifique des amino-acides nait sous la forme linéaire dans un arrangement séquentiel gouverné par le génôme : voir fig. n° 1 page 19.

Figure 1

Séquence des aminoacides dans l'insuline bovine et position des ponts disulfure.

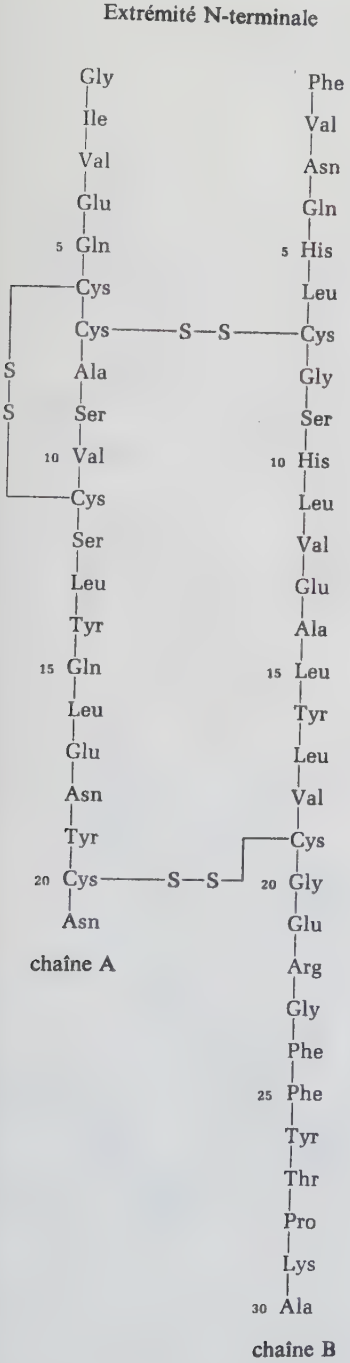
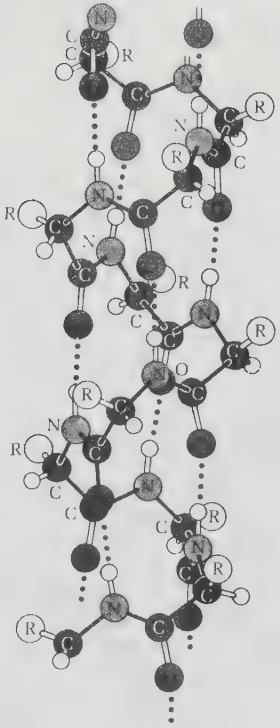


Figure 2

Modèle éclaté de l'hélice α montrant les liaisons hydrogène intracaténaires.



Modèle compact de l'hélice α.

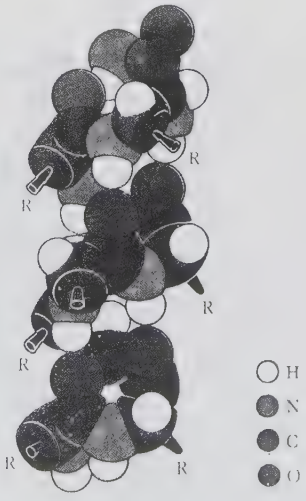
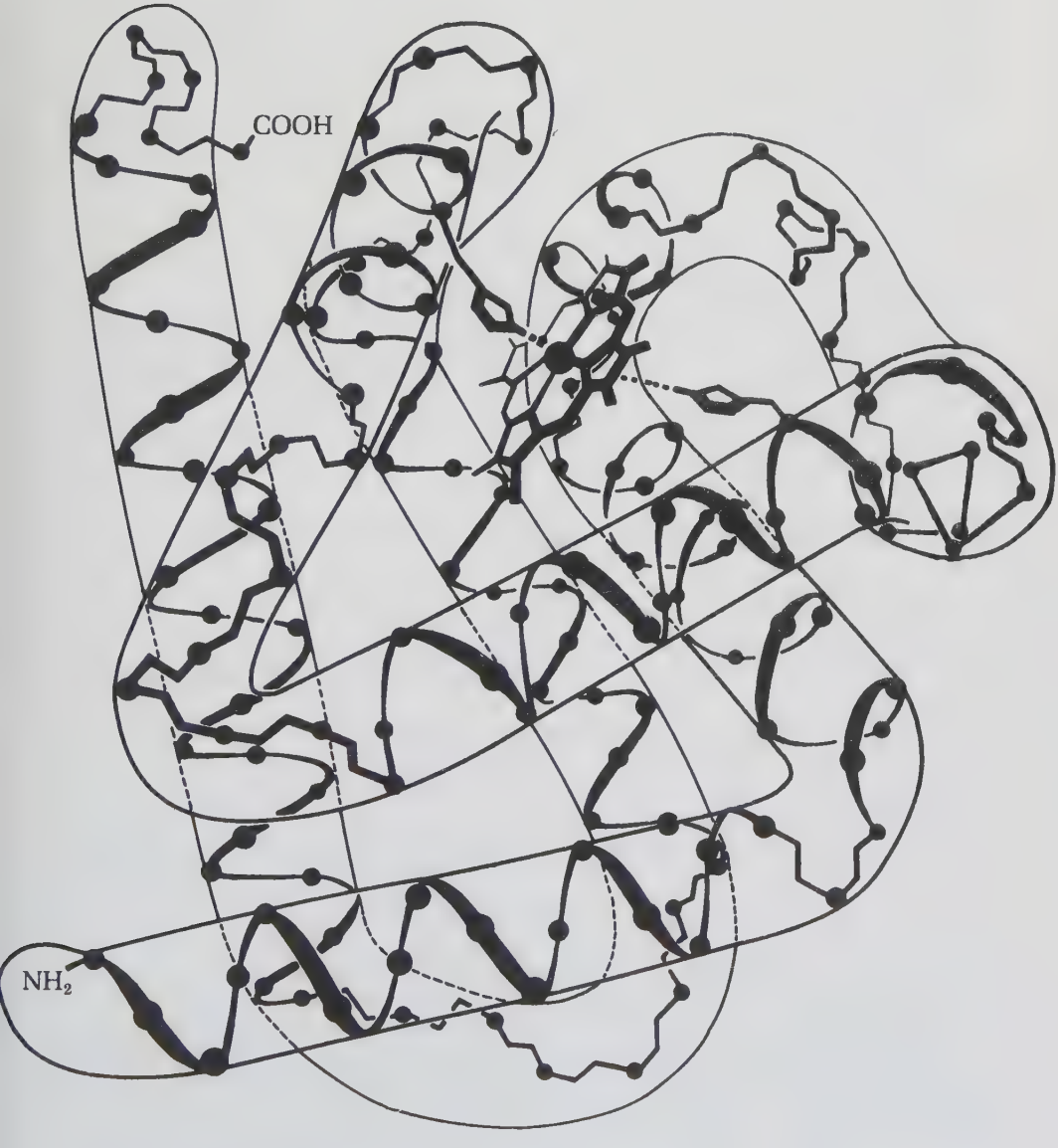


Figure 3

Structure de la myoglobine, déduite des données de diffraction aux rayons X à résolution élevée (2 Å).



2) Structure secondaire.

Dans chaque chaîne polypeptidique chaque groupement (C=O) contracte une liaison hydrogène avec chaque groupement (N=H). Tous les atomes forment des assemblages très complets grâce aux forces de Van der WAALS. Cette disposition permet l'existence de conformation hélicoïdale, dont l'hélice alpha est la forme thermodynamique la plus stable (PAULING et COREY en 1951) : voir la fig. n° 2 page 20.

3) Structure tertiaire.

L'assemblage de ces formes élémentaires dans l'espace donne la structure tertiaire et définitive des protéines. Cet assemblage se fait en fonction de la protéine considérée et de son activité propre : voir fig. n° 3 page 20.

B) Rappels sommaires des méthodes d'étude.

1) Dosage de la protéinémie.

En cette matière il n'y a rien de parfait mais de bonnes approximations.

a) Méthode de KJELDAHL et dosage du poids sec :

Cette méthode n'a plus qu'un intérêt historique et nous ne l'étudierons pas.

b) Réaction du biuret :

A une solution de protéines on ajoute une solution alcaline de sulfate de cuivre. Il se forme un complexe entre l'ion cuivrique et les liaisons peptidiques entraînant l'apparition d'une coloration violet pourpre. Le dosage s'effectue alors par colorimétrie déterminée au spectrophotomètre à 540 millimicrons. C'est une méthode peu sensible mais souvent employée (dans le technicon en particulier).

c) Méthode de LOWRY :

Elle est beaucoup plus sensible et universellement utilisée. Elle est dûe à l'action du réactif de Folin développant une coloration bleue en présence des protéines.

d) Absorption dans l'ultra-violet :

Les protéines possèdent une bande d'absorption à 280 millimicrons par suite de l'absorption de la thyrosine et du tryptophane dans cette région du spectre. Pour un mélange de protéines cette méthode ne peut conduire qu'à une approximation.

e) Actuellement il existe des chaînes automatiques de dosage des protéines en biochimie clinique. Le taux normal de l'adulte est de 70 à 75 grammes par litre.

Enfin par d'autres réactions on peut tester des protéines anormales :

- test de SIA : réaction du sérum et de l'eau distillée donnant un précipité blanchâtre en cas de présence excessive de gamma-globulines M.

- test de POPPER de la HUERGA : il se fait avec du sulfate d'ammonium et est positif en cas d'augmentation des gamma-globulines et en présence de globulines myélomateuses.

2) Electrophorèse.

A l'opposé des réactions précédentes cette méthode physique est d'un grand grand secours pour séparer et identifier de façon spécifique les diverses fractions protidiques.

a) principes :

La migration des protéines sous l'influence d'un champ électrique continu se fait sur un support imprégné de tampon de force ionique et de pH donnés.

Les protéines se trouvant sous formes d'anions $RCOO^-$ vont migrer vers le pôle positif en fonction de leur mobilité électrophorétique.

Après migration les fractions sont colorées et leur taux évalué photométriquement. Elles peuvent être réalisées sur papier, acétate de cellulose, en gel polyacrylamide.

b) résultats :

Avec le colorant rouge Ponceau S nous avons les résultats suivants chez un adulte bien portant : cinq fractions séparées avec leur valeur en pourcentage et en gramme par litre ; voir tableau n° I

Tableau n° I : Répartition des différentes fractions protéiques à l'électrophorèse selon DELAVEAU et FOUYE.

fractions séparées	répartition	
	pourcentage	gramme/litre
albumines	66 %	35 à 45 g/l
alpha 1 globulines	2 %	1 à 3 g/l
alpha 2 globulines	8 %	3,5 à 6 g/l
béta globulines	10 %	6 à 9 g/l
gamma globulines	14 %	9 à 13 g/l

c) tracé : voir planche n° I page 25

3) Immunoélectrophorèse.

Très souvent en cas de dysglobulinémie et surtout de dysgammaglobulinémie l'électrophorèse ne donne pas tous les renseignements et l'immunoélectrophorèse devient utile : elle est le résultat de la combinaison de l'électrophorèse en gélose ou en agarose à pH 8, 2 dans une première phase et d'une réaction spécifique dans un deuxième temps.

Cette immunoélectrophorèse de GRABAR et WILLIAMS permet d'observer des "arcs" de précipitation. On en distingue facilement un minimum de 25.

Si l'on désire mettre en évidence telle ou telle fraction on dispose alors de sérums spécifiques.

Dans la plache n° II nous donnons schématiquement la disposition de ces arcs sur une lame.

C) Classification des protéines sériques.

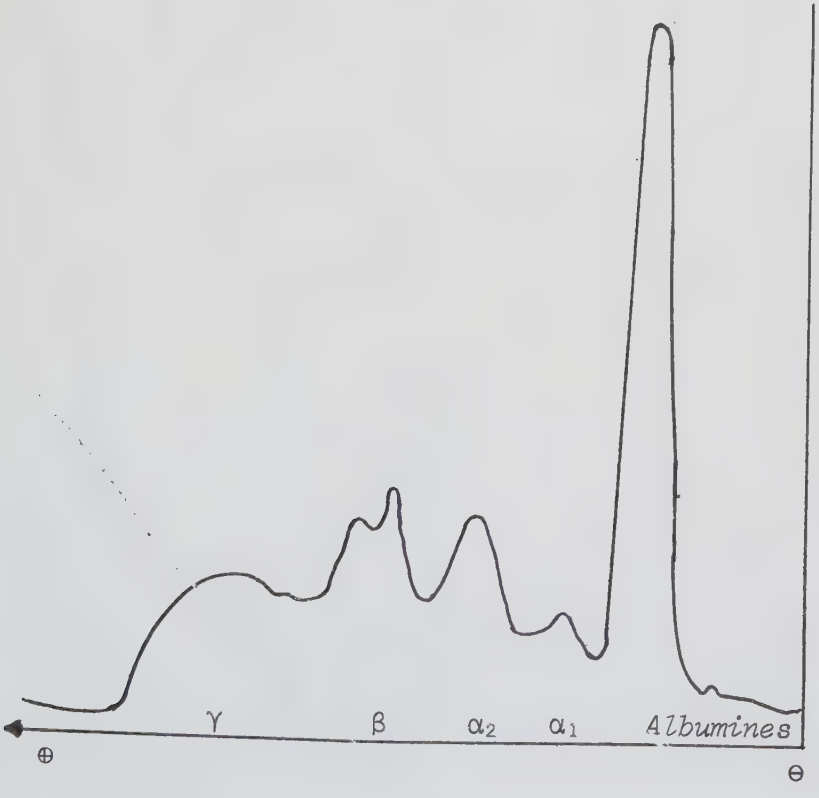
1) Sérum - albumine.

C'est pratiquement la seule holoprotéine du sérum sanguin. Elle est quantitativement la plus importante puisque selon les méthodes sa part est de l'ordre de 60 %. Elle est à chaîne unique. Son rôle biologique fondamental est la fixation et le transport des molécules de petites tailles. Les conditions de ce transport sont les suivantes :

- il concerne aussi bien les molécules d'origine endogène que les molécules d'origine exogène. C'est ainsi que se fixent sur la sérum-albumine des ions, des acides gras, de la bilirubine, des hormones, de même que des antibiotiques, sulfamides, vitamines.

PLANCHE N° I

Tracé électrophorétique sur acétate de cellulose et enregistré sur l'intégrateur CELLOMATIC. L'allure particulière du tracé provient du fait que c'est la transmission et non la densité optique qui est enregistré.



nomenclature	fonction	taux sérique mg/ml
PREALBUMINE	Fixation de la thyroxine.	0,28-035
ALBUMINE	Maintien de la pression colloïdo-osmotique. Transfert des vitamines, hormones, etc. Réserves protéiniques.	35-45
α_1-GLYCOPROTEINE ACIDE	Inconnue.	0,75-1
α_1-ANTITRYPSINE	Inhibition de la trypsine.	2-5
α_1-LIPOPROTEINE	Transport des graisses, vitamines liposolubles et hormones.	2-3
HAPTOGLOBINE	Fixation de l'hémoglobine.	0,3-2
CERULOPLASMINE	Transport du cuivre. Activité oxydasique.	0,25-0,4
α_2-MACROGLOBULINE	Inhibiteur de la plasmine et de la trypsine. Fixation de l'insuline.	2,2-3,8
β-LIPOPROTEINE	Idem α -lipoprotéine.	3-4,5
HEMOPEXINE	Fixation de l'hème.	0,8-1
TRANSFERRINE	Transport du fer.	2-3
β_1C-GLOBULINE	Représente un des constituants du complément.	0,35
γG-GLOBULINE	Anticorps.	9-15
γA-GLOBULINE	Anticorps.	1-3
γM-GLOBULINE	Anticorps.	0,7-1,7

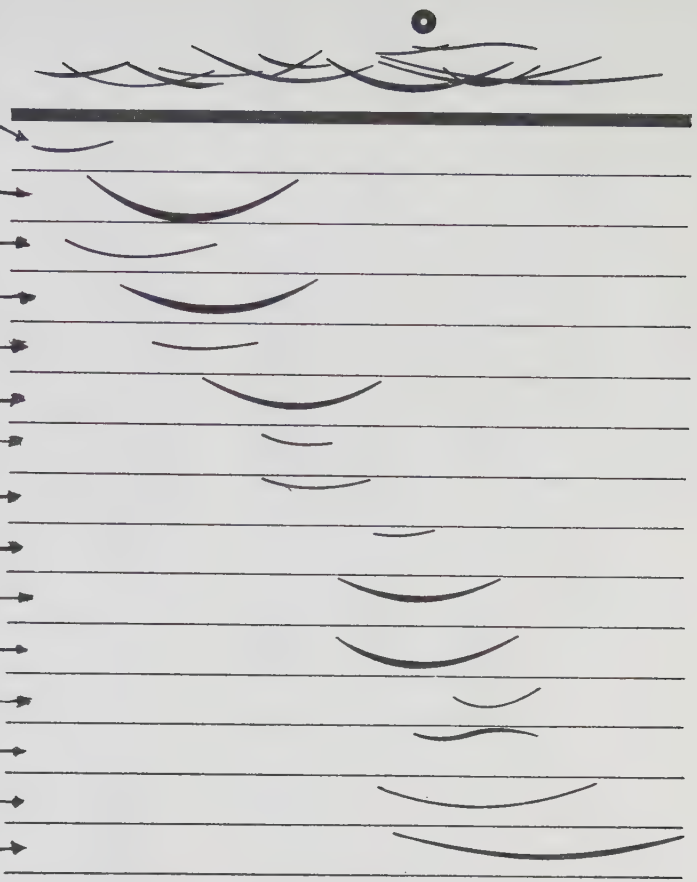


PLANCHE N° II — Principales protéines du sérum humain révélées par l'immunoélectrophorèse. (Electrophorèse. Coll. CHOAY).

- la fixation est réversible et solide,
- c'est un transport non spécifique,
- elle maintient en outre la pression colloïdo-osmotique.

Elle diminue dans tous les syndromes néphrotiques et les altérations hépatiques sévères.

Elle peut-être précédée d'une autre fraction dite préalbumine, plus riche en tryptophane. Cette préalbumine sert à la fixation de la thyrosine.

2) Glycoprotéines.

La plupart des protéines sériques renferment des glucides. A l'électrophorèse elles sont localisées au niveau des alpha et des béta globulines.

a) alpha 1 globulines.

Elles regroupent des protéines telles les alpha 1 glycoprotéines acides, les alpha 1 antitrypsines (ayant pour fonction l'inhibition de la trypsine) ; les alpha 1 lipoprotéines (ayant pour fonction le transport des graisses, des vitamines liposolubles et des hormones).

Leur taux est d'environ 2 % soit 1 à 2 g/l. Elles diminuent en particulier lorsqu'il y a destruction du parenchyme hépatique et augmentent dans des affections comme les inflammations aiguës et chroniques, les ictères par rétention, les collagénoses, les syndromes néphrotiques.

b) alpha 2 globulines :

Elles regroupent les protéines telles les haptoglobines (ayant pour fonction la fixation de l'hémoglobine), les alpha 2 macroglobulines (ayant pour fonction l'inhibition de la plasmine et de la trypsine et la fixation de l'insuline), la céruléoplasmine (ayant pour fonction le transport du cuivre et ayant une activité oxydasique). Elles diminuent ou augmentent pour les mêmes raisons que les alpha 1 globulines.

Leur taux est d'environ 8 % soit 3, 5 à 6 grammes par litre.

c) béta globulines :

Elles regroupent des protéines telles la transferrine (ayant pour fonction le transport du fer), l'hémopexine (ayant pour fonction la fixation de l'hème), la béta 1 C globuline (représentant un des constituants du complément).

Leur taux est d'environ 10 % soit 6 à 9 grammes par litre.

Elles diminuent dans les nécroses du parenchyme et augmentent dans les macroglobulinémies, les hépatites, les syndromes néphrotiques, les cancers, la grossesse...

3) Immunoglobulines.

Ce sont aussi des glycoprotéines réparties en cinq groupes : les Ig A, Ig G, Ig M pour les plus connues, les Ig D et les Ig E.

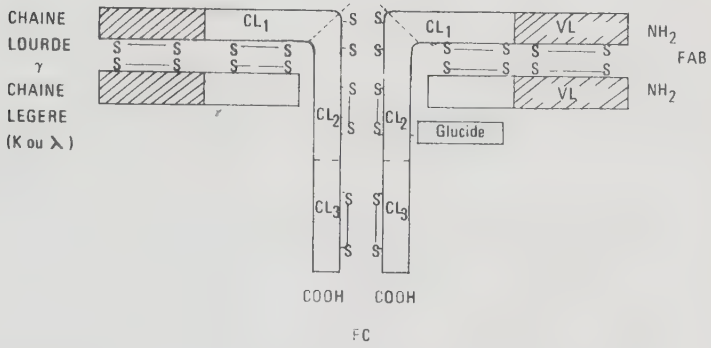
Elles représentent la majeure partie des anticorps sériques. Elles ont toutes une structure de base composée d'une chaîne légère polypeptidique L (kappa ou lamda) identique et d'une chaîne lourde H propre à chaque immunoglobuline : alpha, gamma, mu, delta, epsilon.
Voir planche n° III : structure schématique d'une Ig G.

La biosynthèse des immunoglobulines est réalisée dans les plasmocytes et les grands lymphocytes. Le site anti-corps est porté par le segment "Fab". Ce fragment est isolé par l'action d'une enzyme protéolytique (papaïne) qui scinde la molécule en trois fragments : deux fragments "Fab" formés par la chaîne légère et le segment amino-terminal de la chaîne lourde, et un fragment "Fc" formé par le fragment restant des deux chaînes lourdes unis par des ponts disulfures.
Voir "a" de la planche n° III. page 29.

PLANCHE n° III

STRUCTURE SCHEMATIQUE D'UNE IMMUNOGLOBULINE G

A



B

Le site anticorps correspond à une séquence limitée d'acides aminés portés par les segments variables des chaînes lourdes et légères. Il existe donc deux sites anticorps par molécule. Les immunoglobulines possèdent d'autres propriétés liées au fragment "Fc" : fixation du complément par les Ig G et les Ig M, fixation aux cellules par les Ig E et transport placentaire par les Ig G.

Les Ig G représentent 70 % des gamma-globulines. Elles sont augmentées dans les infections, les réactions d'hyperimmunisation, les maladies du collagène, les affections hépatiques et diminuées dans les hypogamma-globulinémies.

Les Ig A représentent 20 % des gamma-globulines. Elles sont augmentées et diminuées dans les mêmes cas.

Les Ig M représentent 5 % des gamma-globulines. Elles sont augmentées dans la maladie de Waldenstrom-Pedersen, dans les cirrhoses hépatiques et diminuées dans les hypogamma-globulinémies.

Dans le myélome multiple des os ou maladie de Kahler il y a production importante d'une immunoglobuline d'un seul type de chaîne légère, de façon monoclonale (c'est la traduction électrophorétique la plus fréquemment rencontrée dans cette maladie).

Ces immunoglobulines peuvent avoir d'autres noms dans certaines maladies :

- macroglobuline M dans la maladie de Waldenstrom ;
- protéine de Bence-Jones ou protéine myélomateuse : il s'agit de la synthèse anarchique d'une immunoglobuline plus ou moins altérée et d'un seul type. Elle se trouve dans les urines et à l'électrophorèse elle migre entre les alpha 2 et les béta globulines.
- facteur rhumatoïde : cette immunoglobuline est mise en évidence par le test de Waaler-Rose chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde.
- cryoglobuline : ce sont des macroglobulines d'antigénicité M et G. Elles précipitent à froid (+ 10°C) et se redissolvent à + 37°C.

Elles sont présentes dans le Kala-Azar, le lupus, la cirrhose, la néphrose, la leucémie, la maladie de Waldenstrom.

- pyroglobuline : à l'opposé des précédentes certaines paraprotéines ont été isolées par précipitation à + 50°C ou + 60°C. On les décèle dans certaines myélomes et elles sont parfois présentes chez un sujet apparemment sain. Enfin il existe d'autres affections à traduction immuno-électrophorétiques.
- maladie des chaînes lourdes (immunoglobuline G-Fc) il s'agit de paraprotéines synthétisées par le système réticulo-endothélial et qui s'apparentent aux gammaglobulines, tout en étant très différentes. Elles sont mises en évidence à l'aide de l'immunoélectrophorèse mais aussi à l'aide d'un facteur capable de scinder les différentes chaînes de la protéine pathologique.
- protéine C réactive : au cours d'affections bactériennes aiguës les protéines sont capables de précipiter avec les polysaccharides C du pneumocoque . Elles n'existent pas chez l'adulte normal mais sont cependant présentes chez les femmes enceintes.

Nous aborderons maintenant le problème important des paraprotéinémies monoclonales. Elles représentent toutes une production monoclonale de gamma-globulines non myélomateuses ou waldentromiennes. Elles peuvent être malignes, bénignes, idiopathiques. Ce phénomène se rencontre fréquemment chez la personne âgée. L'étude des paraprotéinémies, exemple d'une production privilégiée due à un phénomène de sélection clonale a provoqué le développement de nombreuses voies de recherche. L'origine plasmocytaire ou lymphocytaire des immunoglobulines est pratiquement démontrée par des constatations cliniques et expérimentales. Les formes à Ig G et Ig A ont habituellement une infiltration plasmocytaire et celles à Ig M une infiltration lymphocytaire. Souvent l'infiltration est mixte.

En règle dans les cellules de morphologie identique, les techniques d'immunofluorescence ne retrouvent qu'un seul type d'immunoglobuline, ce qui nous amène à la

conception monoclonale des dysglobulinémies. L'origine du dysfonctionnement de ces cellules est mal connue. Elle peut être réactionnelle à certaines affections prolongées (cirrhose, infections, collagénose). Dans ce cas elle est parfois régressive, après guérison des foyers infectieux par exemple ; c'est pourquoi le mécanisme d'une stimulation antigénique répétée a pu être proposée. La transformation maligne de la maladie n'est pas expliquée et ne paraît pas réversible.

Un facteur génétique doit être envisagé pour l'explication des paraprotéinémies idiopathiques (mais aussi malignes). Il existe des observations familiales de paraprotéinémies de même type (SELIGMAN 1966) et de type différent (MICHAUX et HERREMAN). Cela permettrait d'avancer l'hypothèse d'une prédisposition génétique ou d'une prolifération lymphocytaire spontanée ou provoquée par une cause inconnue mais nécessaire à l'expression de la tare.

Le rôle de l'âge avancé est important. Il en est de même pour la fréquence des anomalies immunologiques telles que la présence du facteur rhumatoïde, des anticorps antithyroïdiens et des facteurs antinucléaires.

L'association des paraprotéines et d'anomalies immunologiques est exceptionnellement rencontrée au cours du myélome. Cette association pourrait refléter une anomalie des cellules immunocompétentes où interviendrait un processus de vieillissement. Cela rentre dans le cadre de la théorie immunologique du vieillissement de WALFORD.

CONCLUSIONS DU PREMIER CHAPITRE

Nous avons vu dans ce premier chapitre quelques rappels fondamentaux en faisant tout d'abord une mise au point sur le vieillissement. Grâce à HUET et BOURLIERE nous avons examiné les différents problèmes posés par ce phénomène et exposé les travaux entrepris par WALFORD sur la théorie immunologique,

par RUOL sur le métabolisme de l'eau et du sel, par VERZAR sur le vieillissement du collagène. Puis nous avons parlé du métabolisme des protéines avec le bilan azoté : après un bref rappel historique nous avons montré qu'il existait un besoin quantitatif et qualitatif d'azote.

Enfin dans un troisième et dernier paragraphe nous avons étudié plus spécialement les protéines sériques sur le plan de leur structure, des méthodes d'étude, de leur classification et de leurs variations dans quelques grands syndromes.

ooooo

DEUXIEME CHAPITRE

PROTEINES SERIQUES AU COURS DU VIEILLISSEMENT
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

°°°°

Nous avons longtemps hésité à faire cette présentation auteur par auteur. Mais ces résultats ont été obtenus à partir de méthodes différentes avec des sujets différents, ce qui nous a contraint à suivre ce plan.

- I -

Nous commencerons par donner les résultats d'une étude faite à Liège en 1950 par BOSELLA (12).

Cette étude a porté sur 88 sujets des deux sexes de 63 à 93 ans. Les procédés de dosage ont été la méthode de Kjeldahl et l'électrophorèse.

Ces sujets étaient valides, sans régime particulier et atteints d'affections diverses telles que cardiopathies non décompensées, artériosclérose, arthropathie, hépatites chroniques, hypertrophie prostatique, varices, bronchites chroniques.

La protéinémie était :

- normale dans 30 % des cas ;
- augmentée dans 1 % des cas ;
- diminuée dans 69 % des cas .

Les alpha et les béta globulines n'étaient que très légèrement augmentées.

Les gamma-globulines étaient :

- normales dans 24 % des cas ;
- augmentées dans 76 % des cas ;
- jamais diminuées.

Les conclusions étaient :

- fréquentes altérations quantitatives et qualitatives des protéines sériques ;
- la fréquence des troubles augmente avec l'âge ;
- les altérations doivent être interprétées comme l'expression séméiologique fonctionnelle de troubles scléreux en lente et progressive évolution, étendus à différents organes.

Une discussion suivait et une question était en particulier posée : " Est-ce que l'augmentation des gamma-globulines est en rapport avec l'accumulation des anticorps ?"

Réponse : "Il faut différencier euglobulines et pseudoglobulines et pour les distinguer il faut une analyse néphélométrique de BOSELLI. Ainsi dans les processus cirrhotiques, sclérotiques, sclérodermiques, l'augmentation des gamma-globulines est une augmentation d'euglobulines par rapport aux infections aiguës où l'augmentation est due à des pseudo-globulines gamma. Chez les vieillards l'augmentation est due à des euglobulines due elle-même à un processus de fibrose avancée".

- II -

Nous rapporterons ici une étude de GRAUX et BISERTE (30) de décembre 1966. Cette étude portait sur 30 sujets âgés de plus de 80 ans. Il y avait 13 hommes et 17 femmes vivant en salle commune et ayant un niveau social modeste. Seule l'électrophorèse fut employée pour cette exploration. La protéinémie était augmentée chez 7 sujets et diminuée chez 23 sujets (chez 17 elle était nettement inférieure à la normale). Les sujets les plus malades avaient une protéinémie plus basse.

La sérum-albumine était diminuée chez tous les sujets et légèrement plus basse chez la femme mais plus précocément diminuée chez l'homme ; enfin elle était plus diminuée chez les sujets les plus malades.

Les alpha 1 globulines étaient augmentées chez 9 sujets et diminuées chez 18 sujets.

Les alpha 2 globulines étaient relativement élevées surtout chez les plus âgés.

Les béta globulines étaient surtout élevées chez les hommes et elles diminuaient avec l'âge.

Les gamma-globulines étaient élevées mais plus faiblement chez les plus vieux et plus nettement chez les hommes.

- III -

L'étude suivante réalisée par FABREGOULE (25) portait sur 80 sujets d'origine sociale modeste (91% de citadins et 9% de ruraux), d'une moyenne d'âge de 80 ans (65 à 96 ans) et sans affections évolutives. Il y avait 85 % de femmes et 15 % d'hommes, d'ailleurs plus jeunes.

Les protéines étaient dosées au technicon et les différentes fractions par l'électrophorèse sur acétate de cellulose et colorées au rouge Ponceau.

La protéinémie moyenne était de 68, 7 g/l, donc à la limite inférieure de la normale physiologique. Il n'existait pas de rapport entre la baisse de la protéinémie et l'élévation de l'âge, mais elle était plus élevée chez la femme.

La sérum-albumine moyenne était de 48, 5% donc nettement inférieure à la normale. Il n'existait pas de variations significatives et continues de la sérum-albumine avec l'âge mais elle était plus élevée chez la femme (tout en conservant des chiffres bas).

Le rapport sérum-albumine sur globulines (SA/SG) moyen était de 0, 93 donc bas. Il n'existait pas de variations avec l'âge et il était plus élevé chez la femme.

Les alpha 1 globulines étaient en moyenne de 5, 1% ce qui est élevé mais il n'existait pas de variations avec l'âge et le sexe.

Les alpha 2 globulines étaient en moyenne de 14, 9 % donc très nettement supérieures à la normale (presque le double par rapport à l'adulte). Il existait une diminution relative des valeurs avec l'âge et elles étaient plus élevées chez l'homme.

Les béta globulines étaient en moyenne de 13, 3 % donc augmentées. L'âge n'influençait pas les résultats par rapport au sexe (les femmes ont des taux plus élevés).

Enfin les gamma-globulines étaient en moyenne de 17, 8 % à la limite supérieure de la normale. Il n'y avait pas de variations avec le sexe par rapport à l'âge où les taux étaient plus élevés vers les tranches d'âge supérieures.

Les auteurs avaient ensuite fait des corrélations entre les résultats normaux et les résultats obtenus à partir de sujets âgés et artérioscléreux, diabétiques, myxoedémateux, en mauvais état général ou présentant des escarres.

- sclérose artérielle : seules les béta et les gamma globulines variaient : les béta étaient légèrement plus augmentées et les gamma plus basses;
- diabète : il existait une baisse de la protéinémie de la sérum-albumine et des gamma-globulines.
- myxœdème : la protéinémie et la sérum- albumine étaient basses et les globulines élevées de façon compensatrice.
- validité : les sujets étaient répartis en valides, semi-valides et invalides. Les protéines restaient stables mais la sérum-albumine diminuait chez les moins valides. Les alpha 1 et 2 globulines augmentaient chez les mêmes sujets. Les béta globulines ne subissaient que peu de variations et les gamma globulines étaient légèrement plus basses chez les invalides.
- escarres : la protéinémie, la sérum-albumine étaient basses, les alpha 1 et 2 globulines étaient augmentées (plus nettement pour les alpha 2) et les béta et gamma globulines étaient légèrement diminuées.

- IV -

Nous donnerons maintenant les résultats d'une étude faite par CHAPUY (18) qui portait sur 77 femmes et 23 hommes. L'âge moyen était de 79 ans (de 65 à 95 ans). Il éliminait les sujets présentant des rhumatismes inflammatoires chroniques et des dysglobulinémies malignes. La protéinémie fut dosée par la méthode du biuret et les fractions globulinémiques furent mises en évidence par l'électrophorèse sur papier. Il trouvait une protéinémie normale dans 65 % des cas et il notait une tendance à l'hypoprotéinémie à partir de 80 ans.

L'albumine était augmentée 22 fois et diminuée 21 fois. Il n'existait pas de variations avec l'âge.

Les alpha 1 glubulines étaient abaissées 36 fois, les alpha 2 élevées 55 fois, les béta élevées 24 fois et les gamma globulines abaissées 28 fois et augmentées 22 fois. Il n'y avait pas de variations avec l'âge et le sexe.

Les conclusions étaient les suivantes : 11 % d'électrophorèses normales et 89 % présentant des variations peu significatives (18) : "Ainsi l'électrophorèse du vieillard n'a pas un tracé particulier et ne semble pas différente de celle de l'adulte."

Puis il pratiquait des immunoélectrophorèses. Il notait une augmentation de 31 % pour les Ig G, 27 % pour les Ig A, 21 % pour les Ig M. Les autres fractions globulinémiques étaient pratiquement normales avec cependant 33 % d'haptoglobines et 20 % de compléments élevés. Par ailleurs il notait que les immunoglobulines G avaient tendance à augmenter après 85 ans et les Ig A après 75 ans. Les variations des Ig M avec l'âge n'étaient pas significatives.

Les conclusions générales étaient les suivantes : "En définitive l'étude de la protéinémie, des variations protidiques appréciées par l'électrophorèse ou l'immunoélectrophorèse ne permet pas de mettre en évidence de modifications propres au vieillissement... Nous pouvons retenir que la protéinémie s'abaisse après 80 ans en même temps que l'albuminémie, que les immunoglobulines G augmentent vers 85 ans et les immunoglobulines A vers 75 ans et que les alpha 2 globulines sont fréquemment élevées."

Il notait enfin la présence de deux paraprotéinémies essentielles non myélomateuses.

Il comparait ensuite ces résultats à ceux d'autres auteurs :

- GROULADE : il notait dans une de ces études une augmentation des alpha 2 et des gamma globulines.
- MOULIAS : sur 290 sujets de plus de 60 ans il trouvait dans 31, 9 % des cas un taux de gamma globulines au-dessus des moyennes statistiques.
- MAZARE : sur 112 sujets il notait que la protéinémie diminuait après 75 ans et l'albumine après 70 ans ; les alpha 1 étaient stables par rapport aux alpha 2, béta, gamma globulines qui augmentaient avec l'âge.
- SCHWICK : il trouvait chez le vieillard une élévation des immunoglobulines Ig A, Ig G, les Ig M étant respectées.

- V -

Enfin nous rapporterons les conclusions faites par BECK (6) à partir de trois observations. Elles avaient en commun la négativité des tests diagnostiques du myélome ou de la maladie de Waldenstrom. Chacune de ces observations mettait en évidence la présence d'un pic monoclonal au niveau des Ig G ou des Ig A ou des Ig M. Il affirmait la bénignité de ces paraprotéinémies sur le fait que les sujets étaient en bon état général, n'avaient jamais montré de signes d'une affection maligne, n'avaient pas d'anémie, pas de prolifération lymphoplasmocytaire, pas de protéinurie de Bence-Jones. A la fin de cette étude il donnait quelques résultats publiés par d'autres auteurs :

- WILDHACK (1969) : Sur 24 cas de paraprotéinémies il trouvait 6 fois une évolution myélomateuse (après 2 à 13 ans d'évolution), 9 fois des décès (6 par hémopathies malignes, 3 par cancers bronchiques) et 9 fois une stabilité (après 2 ans et demi à 10 ans d'évolution).
- AXELSON (1966) : sur 6. 995 patients examinés représentant 70 % de la population d'un district suédois, il notait 0, 5 % de paraprotéinémies essentielles avant 60 ans, 1, 8 % de 60 à 70 ans, 3 % de 70 à 80 ans, 5,7 % au-delà.

- HALLEN (1963) : sur 294 personnes âgées de plus de 70 ans il trouvait 9 paraprotéinémies idiopathiques.
- FINE (1967) : sur 1 000 personnes âgées de plus de 68 ans il notait 2, 5 % de paraprotéinémies idiopathiques.
- NOGHARDS avec un recul allant jusqu'à 17 ans voyait apparaître 5 myélomes sur 21 dysglobulinémies isolées initiales.
- BECK après une étude statistique cumulée sur les résultats de RIVA, ZAWADKI, EDWARDS, HALLEN, RHOMBERG, HAMMACK, MICHAUX, HERREMAN, constatait que 75 % des paraprotéinémies étaient à Ig G, 20 % à Ig A, 5 % à Ig M, sur 101 observations.

CONCLUSIONS DU DEUXIEME CHAPITRE

Les statistiques portaient sur des vieillards âgés de 65 à 100 ans surtout du sexe féminin et ces femmes étaient plus âgées que leurs compagnons.

Les méthodes d'exploration étaients différentes : méthode de Kjeldhal, du biuret, électrophorèse sur papier, sur acétate de cellulose.

Aucun des auteurs ne trouvait d'hypoprotéinémie franche, mais une hypoalbuminémie importante. Ces résultats variaient avec l'âge dans le sens d'une diminution vers 75-80 ans. Les alpha 1 globulines étaient moins affectées que les alpha 2, que tous les auteurs trouvaient élevées. Les béta globulines subissaient une augmentation importante avec l'âge. Les gamma globulines augmentaient de l'ordre de 25 %.

Les immunoglobulines Ig A et Ig G étaient augmentées de 25 à 30 % et les Ig M variaient dans les deux sens de 27 à 30 % par rapport à la normale.

La découverte de paraprotéinémies était de l'ordre de 4 %. Il n'a pas été découvert lors des études statistiques de myélomes, de maladie de Waldenstrom, de néoplasie par ces examens systématiques.

°°°°

DEUXIEME PARTIE

TRAVAUX PERSONNELS

°°°

PREMIER CHAPITRE

ETUDE STATISTIQUE

°°°°

Nous donnerons dans les pages suivantes les résultats d'une étude sur la protéinémie chez le vieillard. Dans le service de gériatrie du Haut-Lévêque les malades subissent à l'entrée une série d'examen systématique dont fait partie l'électrophorèse. C'est à partir de cet examen portant sur 130 malades que nous avons réalisé ce travail.

Après avoir défini les méthodes d'étude nous classerons nos malades en fonction de leur âge, de leur sexe et de leur état général : cette répartition est tout à fait arbitraire mais nous l'avons jugée bonne car elle rend compte de l'état dans lequel se trouve n'importe quel mamade.

Pour obtenir des résultats objectifs nous avons éliminé les sujets ayant une pathologie évolutive : rhumatisme inflammatoire, néoplasie, infections bronchiques, rénales. C'est ainsi quenous n'avons retenu que 130 malades sur 155.

Pour les vieillards présentant une dysglobulinémie nous avons pratiqué des immunoélectrophorèses et des dosages de protéines.

1) METHODE D'ETUDE

Dans le troisième paragraphe du premier chapitre nous avons donné les principes des examens de laboratoire. Nous étudierons maintenant les techniques employées.

A - Electrophorèse des protéines sériques.

Elle nous permet de calculer les taux d'albumine et de globulines.

Nous réalisons des semi-microélectrophorèses sur acétate de cellulose avec le CELLOGEL (12 électrophorèses en 30 minutes). Le CELLOGEL est une membrane d'acétate de cellulose support idéal pour les électrophorèses analytiques et microanalytiques possèdant les propriétés suivantes :

- la trace du dépôt est toujours très régulière ;
- la résolution des fractions protéiques est très fine ;
- la conservation des fractions dans le bain décolorant est absolument quantitative.

TECHNIQUE

On immerge le CELLOGEL dans le tampon durant 10 à 15 minutes. Le tampon est fait de la manière suivantes :

pour 2 litres d'eau déminéralisée :

TRIS ..... 14, 4 g

Véronal sodique ..... 20, 6 g

Véronal 3,68g

ajuster à pH 8, 2 avec de l'acide chlorhydrique.

Il n'y a qu'une seule surface absorbante pour les protéines, reconnaissable par un coin coupé sur la bande (ce coin doit être placé en haut et à droite).

Les bandes tamponnées sont placées sur les portoirs de la cuve à électrophorèse (portoir de 8, 5 cm) après avoir éliminé l'excès de tampon en pressant légèrement les bandes entre deux feuilles de papier Joseph. L'échantillon est placé du côté cathodique sur la surface absorbante à l'aide d'un applicateur : le volume de prise d'essai maximum est de 1, 5 microlitre pour 9 millimètres. Puis on fait passer un courant de 200 volts pendant 30 minutes ; la migration se fait sur 35 millimètres. Après électrophorèse les bandes sont immergées pendant 5 minutes dans une solution de rouge Ponceau (0, 5 g dans 10 millilitres d'acide trichlore acétique à 5 %) et décolorées dans trois ou quatre bains d'acide acétique à 5 %. Les bandes se conservent ainsi indéfiniment (voir fig. n° 4 : électrophorégramme normal.)

Pour la lecture de ces électrophorégrammes nous avons utilisé le densitomètre intégrateur CELLOMATIC qui est un lecteur entièrement automatique d'électrophorèse sur acétate de cellulose et en particulier sur CELLOGEL. Cet appareil explore et intègre automatiquement le tracé et donne la lecture directe en pourcentage de chaque fraction. La lecture est effectuée sur galvanomètre à grande échelle ou sur un voltmètre digital auquel on peut coupler une imprimante. Un dispositif électronique sensible au minimum d'absorption arrête automatiquement le chariot entre chaque fraction. Le tracé est enregistré grâce à un dispositif synchronisé avec le défilement de la bande. A partir de ces résultats et de la protéinémie évaluée par le biuret on calcule les quantités d'albumines et de globulines en grammes par litre.

B - L'immunoélectrophorèse.

Nous préparons nous même tout le matériel.

- tampon : pour 5 l d'eau déminéralisée :

Véronal sodique ..... 59, 5 gr

Acide chlorhydrique .... 50 ml

ajustage à pH 8, 2 (+ ou - 0, 02) avec de l'acide chlorhydrique.

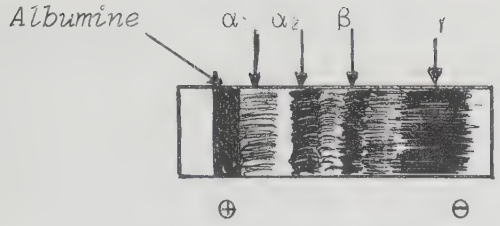


Fig. n° 4 - Electrophorégramme normal (adulte - méthode sur CELLOGEL).

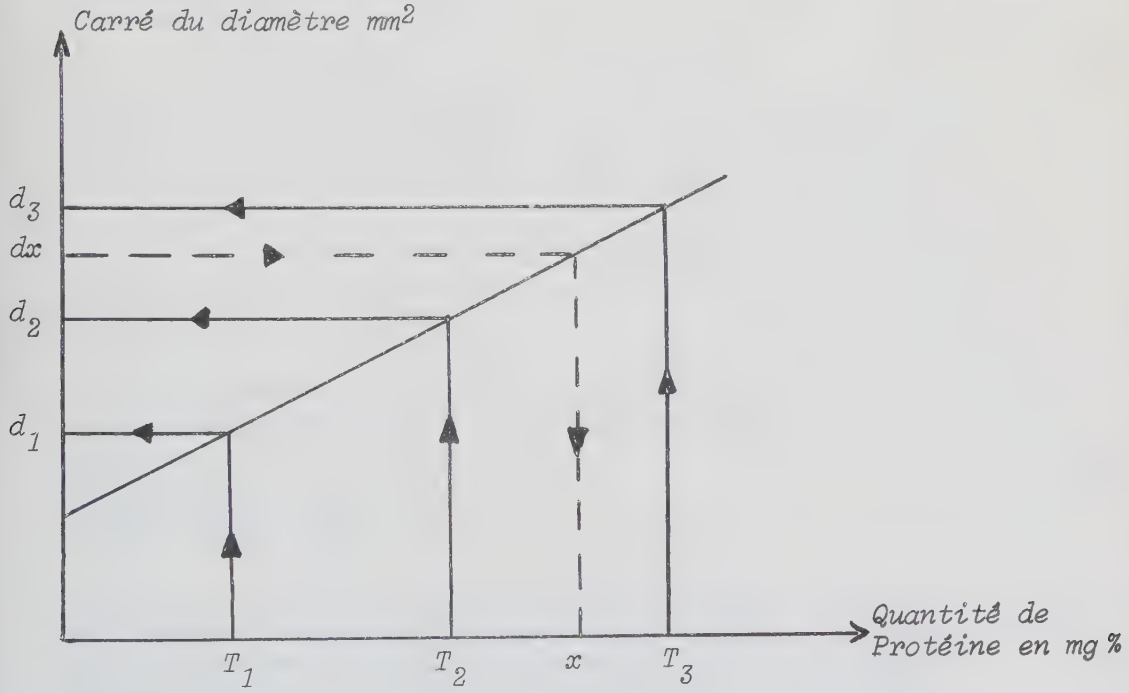


Fig. N° 5 - Dosage d'une protéine sérique par immunodiffusion radiale de MANCINI.

T_1, T_2, T_3 = protéine en mg % des Témoins

d_1, d_2, d_3 = carré du diamètre de l'anneau de précipitation

dx = carré du diamètre de l'anneau du sujet

x = protéinémie en mg % de ce même sujet.

- plaques : ce sont des lames d'histologie dégraissées (par un détergent et de l'eau distillée) puis trempées dans l'alcool à 95 ° plusieurs heures, séchées à l'air libre et disposées sur un portoir. On prépare ensuite le gel : un gramme d'agarose pour 100 ml de tampon précédent dilué au 1/2 (il faut porter à ébullition dans un bain-marie jusqu'à transparence.

A l'aide d'un pinceau on dépose un léger film de gel pour faciliter l'adhérence gel-plaque et on laisse sécher. Puis on coule le gel : 10 ml pour 3 lames et on laisse refroidir et prendre en masse avant de mettre une demi-heure en chambre humide. Les lames sont alors prêtes pour l'emploi.

- on découpe à l'emporte-pièce les puits et la rigole, on aspire le gel contenu à l'intérieur des puits (trompe à vide) et on dépose l'antigène à l'aide d'une pipette de 5 microlitres ou d'un tube capillaire.

- On fait une électrophorèse simple :

+ remplir les bacs de tampon véronal sodique non dilué ;

+ placer les électrodes ;

+ faire le contact plaque-tampon à l'aide de bandes de papier filtre préalablement imprégnées de tampon non dilué ;

+ disposer le couvercle et laisser migrer 45 à 60 minutes à 250 volts.

- Puis on fait l'immunodiffusion : à l'aide d'un couteau on creuse la rigole longitudinale. On dépose l'immunsérum dans la rigole à l'aide d'une pipette Pasteur ou d'une pipette graduée à bout fin (jusqu'à remplissage : 200 à 300 ml.). On laisse diffuser 24 heures en chambre humide. On lave 24 à 48 heures dans du chlorure de sodium à 9 % puis une heure dans l'eau distillée. On couvre d'une bande de papier Joseph. On sèche à 37° à l'étuve ou à température ambiante. On colore avec :

Amido-Schwartz ..... 1 g

CH_3COOH 1 M ..... 450 ml

CH_3COONa 0, 1 M ..... 450 ml

glycérine ..... 100 ml

rouge Ponceau ..... 2 g

acide trichloréacétique ..... 30 g

acide sulfosalicylique ..... 50 g

eau distillée qsp 100 ml

On décolore avec de l'eau acétique à 25 %, on sèche à température ambiante et on lit.

C - Immunodiffusion radiale simple de MANCINI.

Cette technique permet le dosage de la plupart des protéines. On dispose d'une boîte contenant de la gélose dans laquelle est incorporée le tampon et l'anticorps correpondant à la protéine à doser. Dans cette gélose est creusé un puits où l'on dépose le sérum à étudier (dilué ou non selon la protéine) qui joue le rôle d'antigène : on réalise ainsi une réaction antigène-anticorps donnant un anneau de précipitation dans la gélose. MANCINI a démontré que le carré du diamètre de l'anneau est proportionnel à la concentration de la protéine contenu dans le sérum ; les résultats sont exprimés en mg %. Les boites contiennent 12 puits dont trois sont réservés à des sérums témoins (les quantités d'antigène de ces témoins sont différentes et permettent le calcul des taux de protéines des sujets examinés). Après le dépôt dans les puits on laisse diffuser 48 heures puis on mesure le diamètre des anneaux que l'on élève au carré ; sur un graphique on porte en abcisse les doses en mg% des témoins et en ordonnée les diamètres de ces mêmes témoins : on obtient ainsi une droite ; à partir du carré du diamètre des autres anneaux on peut calculer les taux de protéine recherchée dans le sérum du malade. (voir fig. 5 page 47).

II - PRESENTATION DES SUJETS EXAMINES

Notre groupe de malades se compose de 87 femmes et 43 hommes de 65 à 100 ans ; nous les avons répartis en tranches d'âge de 5 ans. De 86 à 100 ans nous avons fait une tranche unique car nous n'avions qu'un malade de 90 à 95 ans et de 96 à 100 ans. Ces résultats sont exprimés dans le tableau n° II.

TABLEAU N° II : Répartition des 130 malades selon le sexe et l'âge.

AGE	FEMMES	HOMMES	TOTAL
65 à 70	11	10	21
71 à 75	16	13	29
76 à 80	21	10	31
81 à 85	19	9	28
86 à 100	20	1	21
TOTAL	87	43	130

Les maladies présentées par ces sujets sont très variées. Nous les avons classées en pathologie d'organe ce qui nous a paru le plus aisé :

- neurologie 36, 1%
- hépato-digestif 16, 9%
- rhumatologie et pathologie osseuse 15, 4%
- cardiologie 15, 4%
- pneumologie 10 %
- endocrinologie 4, 6%
- néphrologie et urologie 1, 6%

Enfin en tenant compte de leur état général nous avons réparti nos malades en trois catégories :

- valides : ce sont ceux qui marchent seuls, qui mangent seuls, qui font leur toilette : 66 sujets ..... 50, 7 %
- semi-valides : ce sont ceux qui peuvent manger seuls, marcher un peu avec appui d'une tierce personne, s'asseoir : 24 sujets..... 18, 5 %
- invalides : ce sont ceux qui sont obligés d'avoir recours au personnel soignant pour toutes leurs activités : 40 sujets..... 30, 8 %

Nous avons pensé que cette dernière répartition était nécessaire : un valide a certainement plus d'entrain et des fonctions plus naturelles qu'un malade alité depuis quelques mois.

III) RESULTATS

Nous donnerons tout d'abord les chiffres normaux que nous prendrons comme référence ; en effet ceux-ci varient selon les laboratoires de 1 à 2 grammes par litre (de toutes façon ce fait ne peut qu'assez difficilement modifier les résultats globaux car le nombre de sujets examinés est relativement grand).

Voici ces chiffres :

- protéinémie	65, 0 à 75 g/l
- sérumalbumine	32, 5 à 46, 5 g/l
- rapport SA/SG	1, 0 à 2, 0 g/l
- alpha 1 globulines	1, 9 à 3, 7 g/l
- alpha 2 globulines	2, 6 à 7, 5 g/l
- béta globulines	5, 8 à 11, 2 g/l
- gamma globulines	9, 9 à 15, 0 g/l

Dans le tableau n° III page 52 nous donnons les résultats globaux et dans le tableau n° IV p. 53 nous les donnons en fonction de l'âge, du sexe et de l'état général.

ABLEAU III - RESULTATS GLOBAUX : POURCENTAGE DE MALADES AVANT DES RESULTATS NORMAUX, SUPERIEURS OU INFERIEURS A LA NORMALES, POUR CHAQUE FRACTION ELECTROPHORETIQUE

PROTEINES	TAUX en g/l	Pourcentage de malades
PROTEINEMIE	Supérieure à 75 g/l	0,3
	Normale , 65 à 75 g/l	75,1
	Inférieure à 65 g/l	24,6
ALBUMINES	Supérieures à 46,5 g/l	0
	Normales à 32,5 à 46,5 g/l	47,7
	Inférieures à 32,5 g/l	53,2
APPORT SA/SG	Supérieur à 2	0,5
	Normal 1 à 2	46,5
	Inférieur à 1	52,3
LPHA 1 GLOBULINES	Supérieures à 3,7 g/l	29,2
	Normales 1,9 à 3,7 g/l	
	Inférieures à 1,9 g/l	0
LPHA 2 GLOBULINES	Supérieures à 7,5 g/l	43
	Normales 2,6 à 7,5 g/l	57
	Inférieures à 2,6 g/l	0
ETA GLOBULINES	Supérieures à 11,2 g/l	24,6
	Normales 5,8 à 11,2 g/l	75,4
	Inférieures à 5,8 g/l	un cas
AMMA GLOBULINES	Supérieures à 15 g/l	38,4
	Normales 9,9 à 15 g/l	61,6
	Inférieures à 9,9 g/l	0

PROTEINES		TRANCHES D'AGE					SEXE		ETAT GENERAL		
		65-70 %	71-75 %	76-80 %	81-85 %	86-100 %	Hommes %	Femmes %	Valides %	% invalides	% semi valides
PROTEINEMIE	Supérieure à N.	1,5	5,6	3,4	9,2	0,1	0,4	0,2	3,1	0,2	6,5
	Normale	66	50	70	63,6	71,4	88	68,2	60,6	62,3	83,3
	Inférieure à N.	32,5	44	26,6	27,2	28,5	11,6	31	36,3	37,5	10,2
ALBUMINES	Supérieures à N.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Normales	57,7	55	56,7	46,4	45,5	62,8	47,1	59,1	46	48
	Inférieures à N.	42,3	45	43,3	53,6	54,5	37,2	52,9	40,9	54	52
RAPPORT SA/SG	Supérieur à N.	0,4	-	0,5	0,3	-	0,2	0,2	0,1	0,5	-
	Normal	61,8	57,3	36,3	57,8	40,8	25,4	40	49,9	25,5	49
	Inférieur à N.	37,8	42,7	63,4	41,9	49,2	74,4	59,8	50	74	51
ALPHA 1 GLOBULINES	Supérieures à N.	27	35	23,3	34,6	42,8	32,5	28,6	33,3	11	44
	Normales	73	65	76,7	65,4	57,2	67,5	71,4	66,7	89	56
	Inférieures à N.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ALPHA 2 GLOBULINES	Supérieures à N.	31,6	42,7	33,3	43,6	37,2	30,2	42,5	37,8	45	46
	Normales	68,4	57,3	66,7	56,4	62,8	69,8	57,5	62,2	55	54
	Inférieures à N.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BETA GLOBULINES	Supérieures à N.	26,2	26,6	36,6	35,4	35,7	27,8	22,8	15,1	30	52
	Normales	73,6	73,4	63,4	54,6	74,3	72	77,2	84,7	70	48
	Inférieures à N.	0,2	-	-	-	-	0,2	-	0,2	-	-
GAMMA GLOBULINES	Supérieures à N.	21,6	46,6	46,7	42,8	67,2	32,5	39	28,7	49	50
	Normales	78,4	53,4	53,3	57,2	32,8	67,5	61	71,3	51	50
	Inférieures à N.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Nous n'exposerons pas ici les résultats des immunoélectrophorèses et des dosages de protéines car peu nombreux et plus difficile à inscrire dans un tableau : ils seront inclus dans les commantaires.

IV) COMMENTAIRES

Nous commenterons d'abord les électrophorèses puis les immunoélectrophorèses et enfin les dosages de protéines.

A - L'électrophorèse.

1) protéinémie totale :

Elles est normale dans la majorité des cas puisqu'il n'y a que 0, 3 % d'augmentation et 24, 6 % de diminution. Nous envisageons maintenant les variations en fonction de l'âge, du sexe et de l'état général (nous ferons ainsi pour chaque protéine).

a) âge :

L'âge n'a que peu d'influence sur les résultats : dans la fig. n° 6a, nous donnons l'histogramme des résultats (ceci nous semble plus facile à lire. Nous avons porté en ordonnée la valeur moyenne des taux de protéines dans chaque tranche et en abcisse les tranches (âge ou état général). Nous avons alors entrepris l'étude du rôle de l'âge en l'examinant d'une manière séparée chez l'homme et chez la femme : les fig. n° 6b et 6c, nous montrent les histogrammes des résultats. Nous constatons en les voyant que la protéinémie moyenne diminue chez le vieillard et surtout chez l'homme. Ces résultats paradoxaux pourraient s'expliquer par le fait que les hommes sont plus jeunes que les femmes : 10 hommes sur 43 sont âgés de plus de 80 ans tandis que l'on trouve 39 femmes de plus de 80 ans ; comme nos statistiques reflètent une moyenne ou un pourcentage, l'étude globale peut très bien ne pas refléter l'étude séparée.

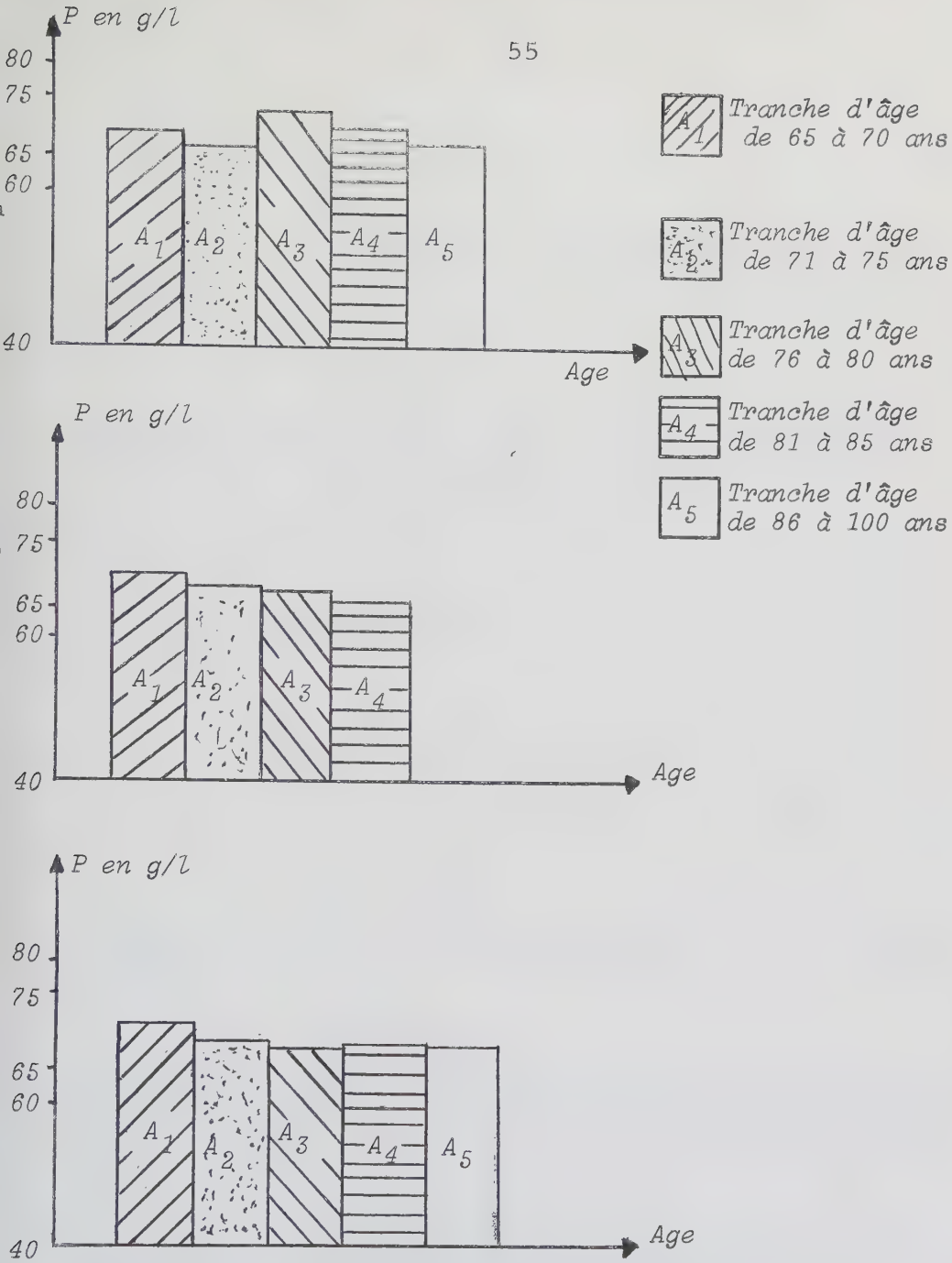


Fig. N° 6 - Variations de la protéinémie en fonction de l'âge

a) Chez l'homme et la femme
b) chez l'homme
c) chez la femme

b) s e x e :

Les hommes ont en moyenne une protéinémie plus normale que les femmes (88 %) pour eux et 68, 2 % pour elles).

c) é t a t g é n é r a l :

Nous ne constatons pas de variations importantes dans l'ensemble : les valides et les invalides ont des résultats peu différents : voir fig. 7a.

Chez les invalides la protéinémie moyenne est plus basse chez l'homme que chez la femme, voir fig. n° 7b et 7c.

- en conclusion la protéinémie est relativement normale et elle a tendance à diminuer avec l'âge et l'état général (essentiellement chez l'homme).

2) La sérum-albumine :

Contrairement à la protéinémie l'albumine n'est jamais élevée mais abaissée dans la majorité des cas puisque 52, 3 % des sujets sont hypoalbuminémiques.

a) â g e :

Les résultats globaux nous montrent que l'albumine diminue avec l'âge et surtout à partir de 80 ans (voir fig. n° 8).

b) s e x e :

Les hommes ont une albuminémie relativement plus stable que leurs compagnes : en effet 62, 8 % des hommes ont des taux normaux contre 47, 1 % des femmes.

c) é t a t g é n é r a l :

L'albumine baisse en fonction de l'état général : 59, 1 % des valides sont normaux tandis que seulement 46 % des invalides le sont (voir fig. n° 9).

- l'hypoalbuminémie est donc significative et ce d'autant plus qu'elle est nette dans les dernières tranches d'âge : nous pensons que c'est là une des manifestations de la vieillesse.

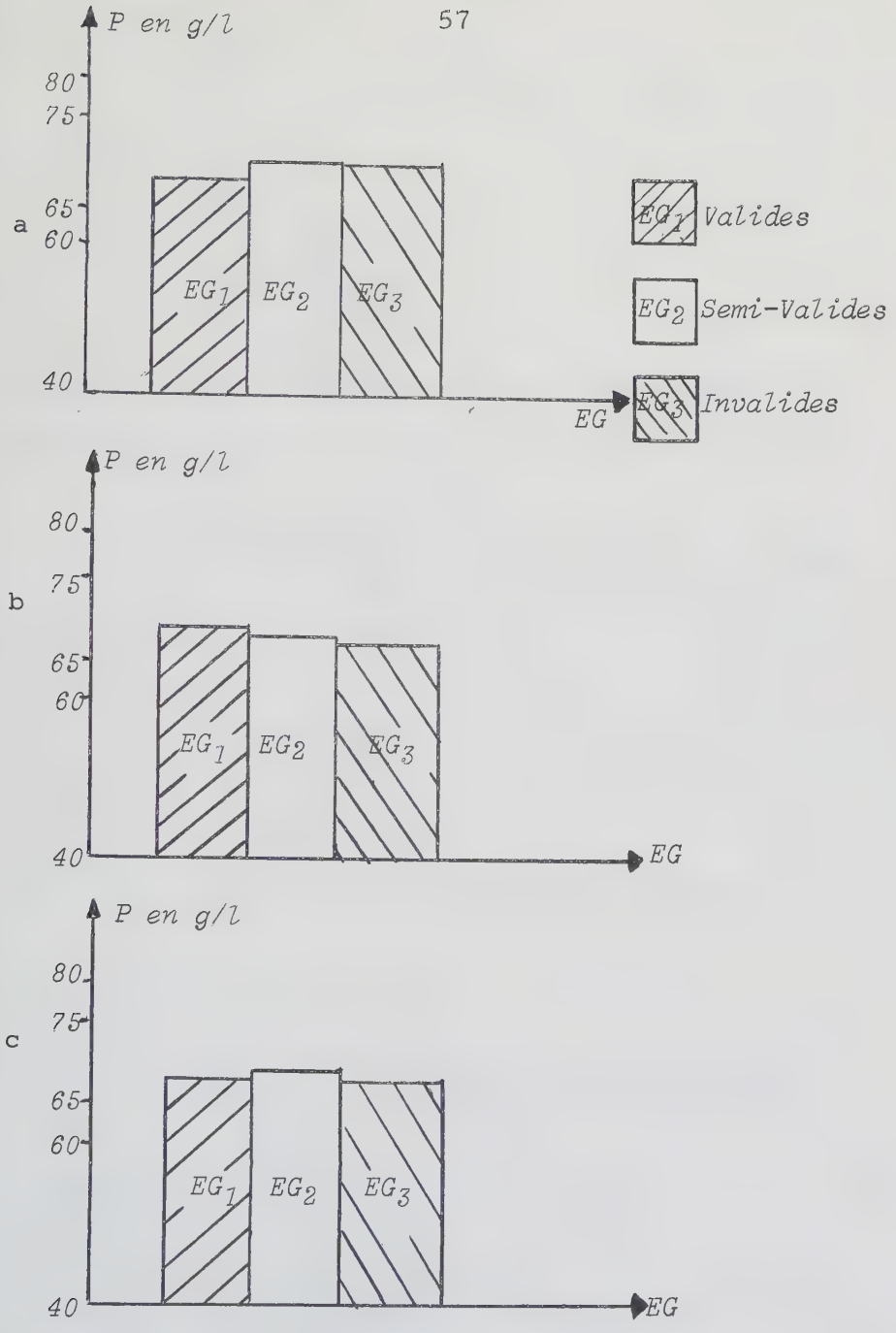


Fig.n° 7 - Variations de la protéinémie en fonction de l'état général
a) chez l'homme et la femme - b) chez l'homme - c) chez la femme -

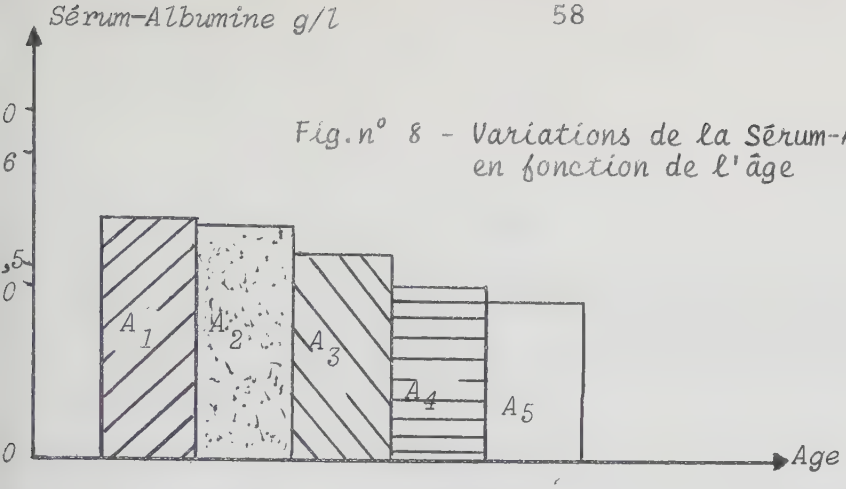


Fig.n° 8 - Variations de la Sérum-Albumine (SA) en fonction de l'âge

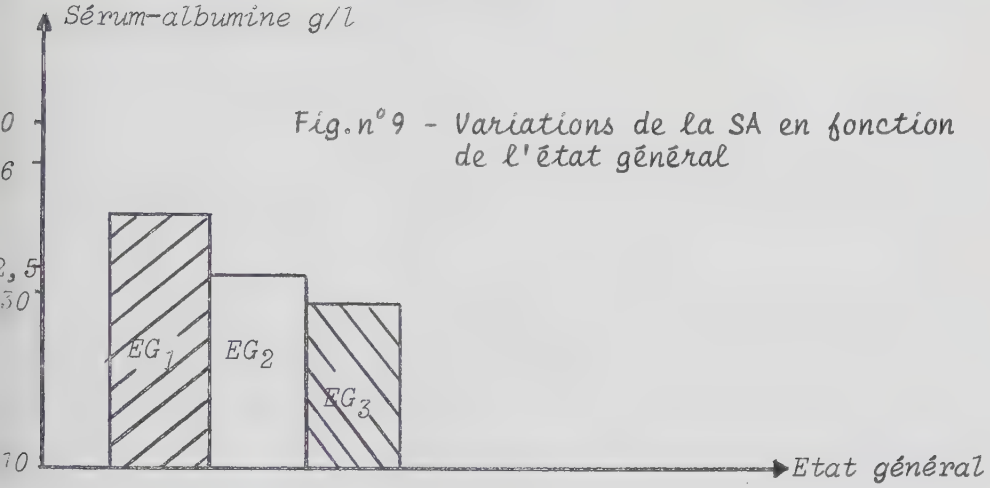


Fig.n°9 - Variations de la SA en fonction de l'état général

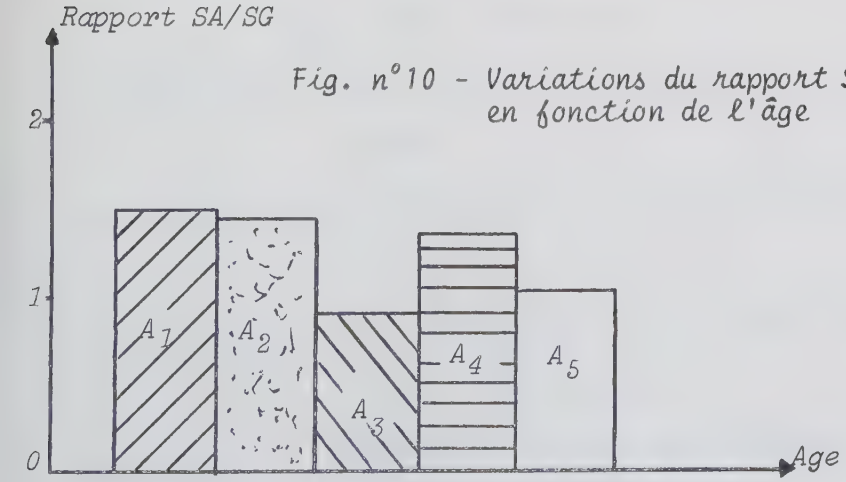


Fig. n°10 - Variations du rapport SA/SG en fonction de l'âge

Légende - Voir page 55 pour les figures 8 et 10
Voir page 57 pour la figure 9

3) rapport SA/SG :

Il est normal dans 46, 5 % des cas. Nous notons dans 0, 5 % des cas une petite augmentation de ce rapport. Enfin 53 % des sujets ont des résultats abaissés ce qui correspond à peu de choses près aux pourcentages de l'albuminémie.

a) âge :

Les remarques que nous avons faites pour l'albuminémie sont valables pour le rapport SA/SG (voir fig. n° 10).

b) sexe :

Le rapport est plus bas chez les hommes puisque 74, 4 % de ceux-ci ont des résultats plus faibles que les femmes (59, 8 %).

c) état général :

En moyenne les valeurs de ce rapport sont plus faibles ches les invalides (25, 5 %) que chez les valides (49, 9 %) ; les semi-valides sont normaux dans 49 % des cas. (Voir la fig. 11).

- nous arrivons ainsi aux mêmes conclusions que celles données pour la sérum-albumine.

4) les alpha 1 globulines :

Elles ne sont que peu augmentées (29 %) et nous ne remarquons aucun résultat inférieur à la normale.

a) âge :

Il existe une relative diminution des chiffres normaux avec l'âge (voir fig. n° 12).

b) sexe :

Les femmes ont des résultats plus normaux (71, 4 %) que les hommes (67, 5 %).

c) état général :

89 % des invalides sont normaux contre

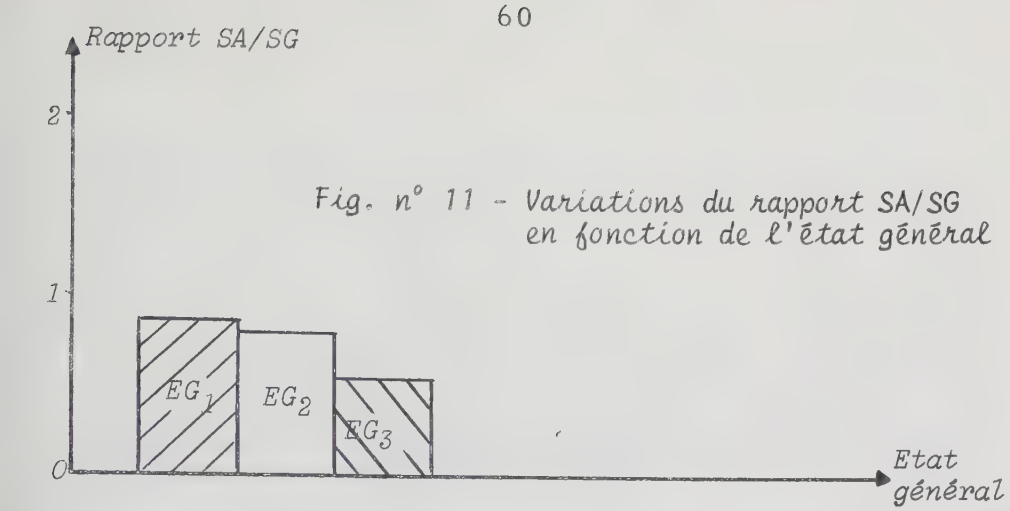


Fig. n° 11 - Variations du rapport SA/SG en fonction de l'état général

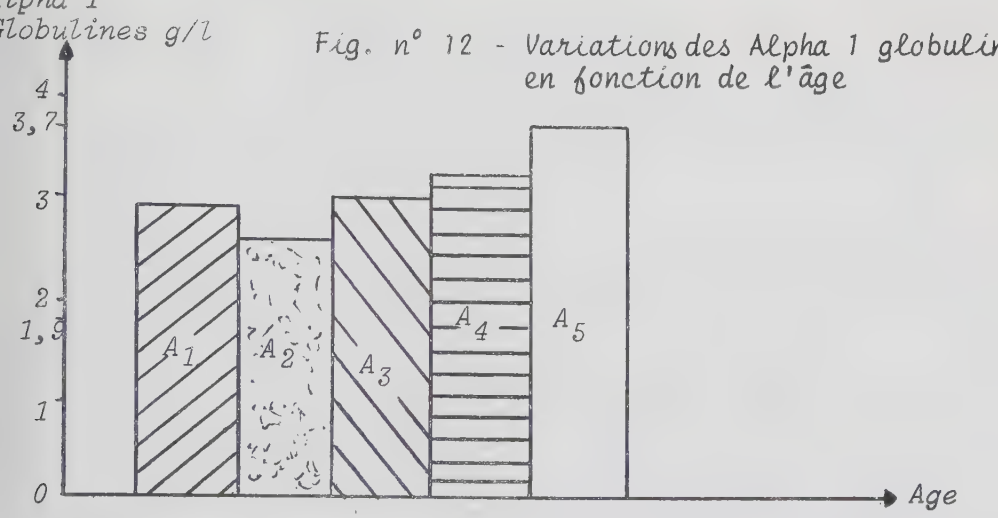


Fig. n° 12 - Variations des Alpha 1 globulines en fonction de l'âge

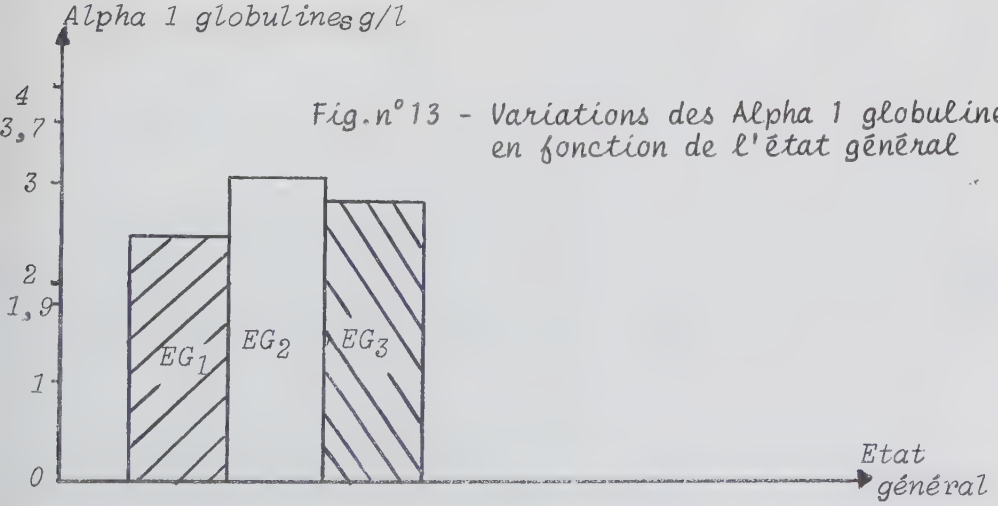


Fig. n° 13 - Variations des Alpha 1 globulines en fonction de l'état général

Légende - Voir page 55 pour la figure 12
Voir page 57 pour les figures 12 et 13

66, 7 % des valides. Nous constatons avec la figure 13 que les valeurs moyennes tendent à augmenter avec le mauvais état général.

- Nous constatons que les alpha 1 globulines sont relativement normales et qu'il n'existe pas de variations majeures en fonction de l'âge, du sexe et de l'état général. (L'étude en fonction de l'âge et de l'état général chez les hommes puis chez les femmes ne montre pas de variations plus significatives, aussi n'avons nous pas présenté d'histogramme).

5) les alpha 2 globulines :

Elles sont normales dans la majorité des cas (57 %). Nous n'avons jamais trouvé de résultats bas mais 43 % d'augmentation.

a) âge :

L'âge modifie peu les taux d'alpha 2 globulines et la figure n° 14 nous le confirme.

b) sexe :

Les hommes ont dans l'ensemble des taux plus normaux (69, 5 %) que les femmes (57, 5 %).

c) état général :

Les valides de notre étude ont des alpha 2 globulines en quantité suffisante dans la majorité des cas (62, 2 %) alors que les invalides et les semi-valides ne les ont normales que dans 55 % des cas, mais la valeur moyenne tend à augmenter (voir fig. n° 15).

- en conclusion 57 % des sujets seulement sont normaux ce qui correspond à une relative hyperalpha 2 globulinémie mais sans variations majeures en fonction de l'âge, du sexe et de l'état général. L'étude séparée (des deux sexes) en fonction de l'âge et de l'état général a montré des résultats comparables.

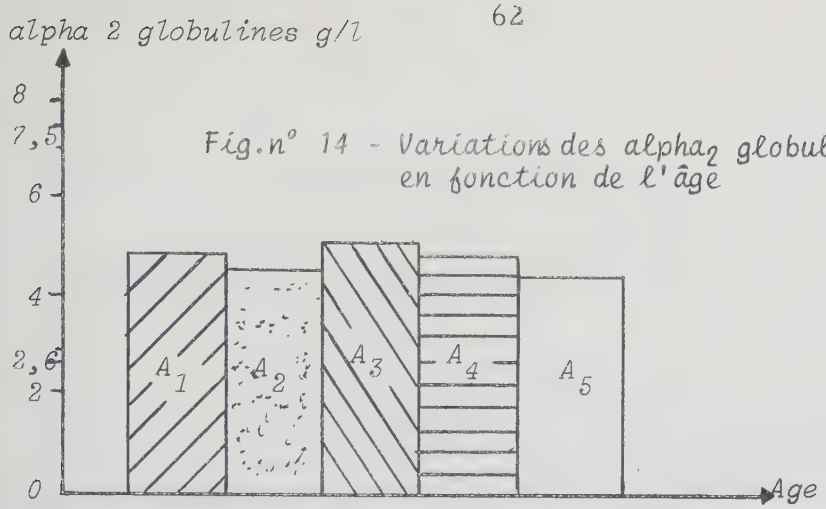


Fig.n° 14 - Variations des alpha$_2$ globulines en fonction de l'âge

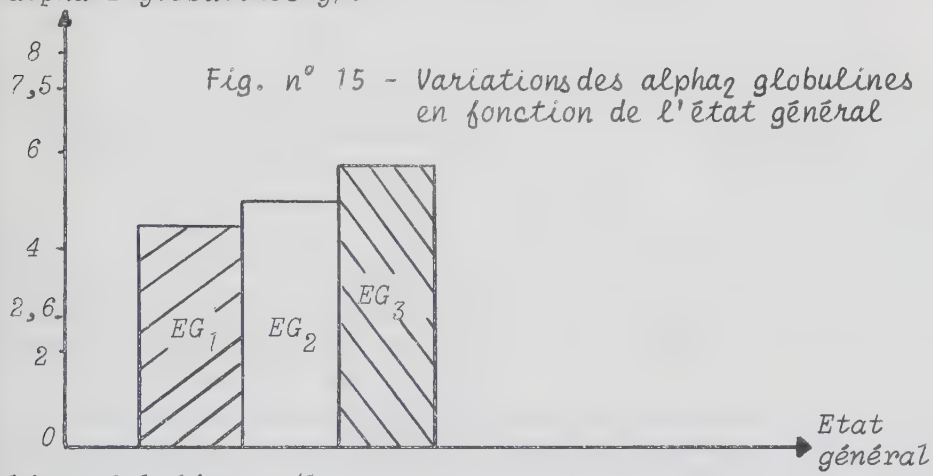


Fig. n° 15 - Variations des alpha$_2$ globulines en fonction de l'état général

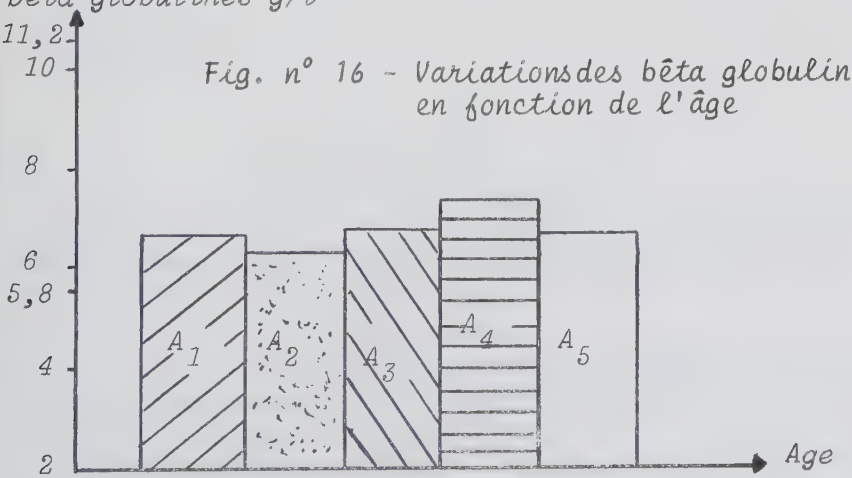


Fig. n° 16 - Variations des bêta globulines en fonction de l'âge

Légendes - Voir page 55 pour les figures 14 et 16
Voir page 57 pour la figure 15

6) Les béta globulines :

Elles sont normales dans la grande majorité des cas (75, 4 %). Nous n'avons trouvé qu'un sujet ayant des béta globulines abaissées.

a) âge :

il n'existe pas de variations importantes avec l'âge. En effet 73, 6% des malades de la première tranche et 74, 3 % des malades de la dernière tranche ont des résultats normaux. Nous constatons que les valeurs moyennes augmentent avec l'âge (voir fig. n° 16)

b) sexe :

un très faible pourcentage (5 %) sépare les résultats des hommes (72 %) et des femmes (77, 2 %) par rapport aux chiffres normaux.

c) état général :

84, 9 % des valides sont normaux par rapport à 70 % des invalides. Nous remarquons que les semi-valides ont des chiffres plus bas (48 %) et la figure n° 17 montre que les valeurs moyennes varient peu.

- il existe donc une bétaglobulinémie sensiblement normale sans variations nettes en fonction de l'âge, du sexe et de l'état général. L'étude séparée (dans les deux sexes) n'apporte pas de renseignements complémentaires.

7) Les gamma-globulines :

Elles sont normales dans la grande majorité des cas (61, 6 %). Nous n'avons pas noté de chiffres bas mais nous avons découvert sept pics monoclonaux.

a) âge :

il y a une assez nette augmentation des taux moyens avec l'âge (voir fig. n° 18).

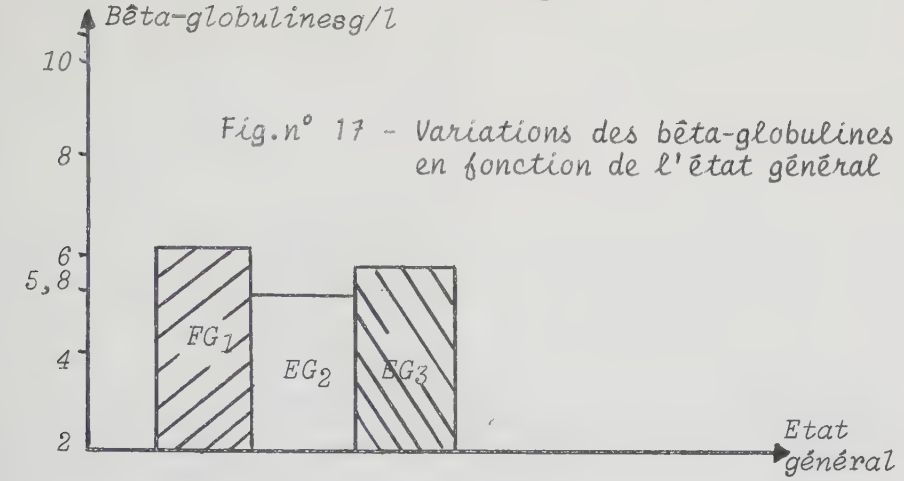


Fig.n° 17 - Variations des bêta-globulines en fonction de l'état général

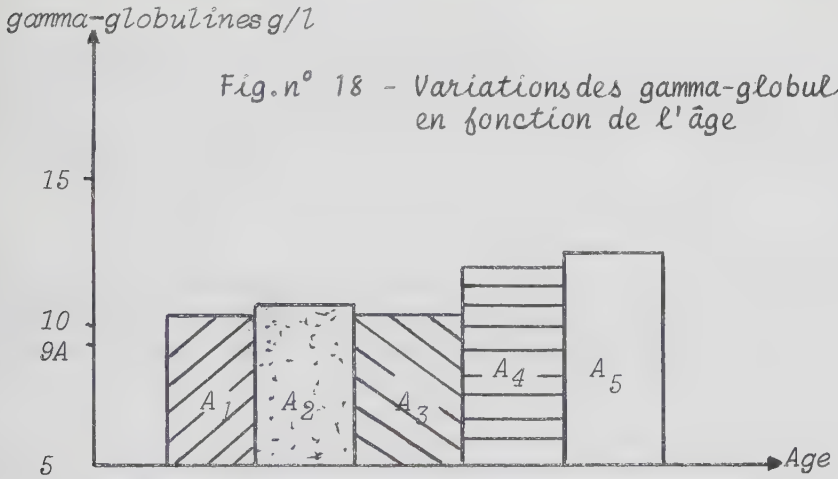


Fig.n° 18 - Variations des gamma-globulines en fonction de l'âge

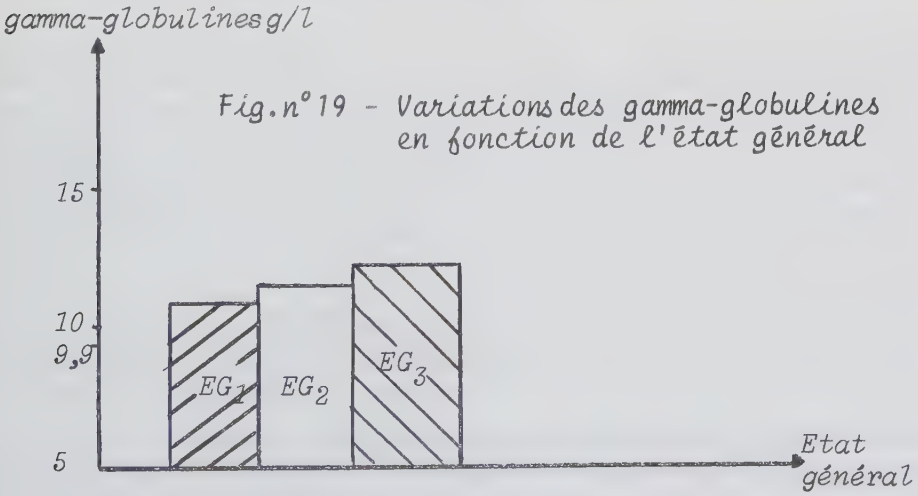


Fig.n° 19 - Variations des gamma-globulines en fonction de l'état général

Légende - Voir page 55 pour la figure 18
Voir page 57 pour les figures 17 et 19

b) sexe :

à 6 % près les hommes et les femmes ont en majorité des résultats normaux.

c) état général :

les immunoglobines sont beaucoup plus élevées en moyenne chez les invalides que chez les valides (voir fig. n° 19).

- en conclusion nous constatons qu'il existe une gammaglobulinémie relativement normale tendant à augmenter avec l'âge et le mauvais état général. L'étude séparée des deux sexes n'apporte pas de renseignements supplémentaires.

En tout nous avons noté 21 électrophorèses strictement normales et 109 comportant des anomalies dont la principale est l' hypoalbuminémie.

B - L'immunoélectrophorèse.

Nous l'avons réalisée chez 13 malades seulement. En effet nous n'avons pas voulu être systématique et ce pour plusieurs raisons : il faut beaucoup de temps pour les effectuer, elles sont onéreuses et inutiles pour des sujets présentant des résultats quasiment normaux ou une simple augmentation des albumines (confirmée par l'immunoélectrophorèse sans apporter de renseignements plus importants).

Elles ont été réalisées chez des sujets ayant une hypergammaglobulinémie supérieure à 20g/l ou présentant un pic monoclonal.

Parmi les treize sujets examinés nous avions 6 hommes et 7 femmes tous âgés de plus de 80 ans. Voici quels étaient nos résultats :

- augmentation globale des Ig G, Ig A, Ig M ..... un cas
- augmentation des seules Ig A, Ig G ..... un cas
- augmentation des seules Ig G, Ig M ..... un cas
- augmentation simple des Ig M ..... un cas
- augmentation simple des Ig G ..... 8 cas

Il y avait 6 pics monoclonaux parmi les Ig G et un parmi les Ig M. Ces immunoélectrophorèses nous ont servi à préciser quelles protéines et ici plus spécialement quelles immunoglobulines étaient augmentées mais sans nous donner de renseignements quantitatifs ; aussi avons-nous pratiqué des dosages.

C - Résultats des dosages de globulines.

Nous avons été obligé de nous limiter car le prix d'une plaque pour le dosage est fort élevé. Nous avons choisi nos malades au hasard et dosé la protéine qui nous semblait la plus représentative du groupe de globulines choisi.

1) dans le groupe des alpha 1 globulines nous avons dosé l'alpha 1 antitrypsine. Son rôle dans l'organisme est d'inhiber la trypsine. Les doses normales varient entre 200 et 400 mg %.

Nous avons fait ce dosage chez 10 femmes et 8 hommes. Nous avons trouvé 61 % des sujets normaux et 39 % présentant une augmentation (essentiellement des femmes).

2) dans le groupe des alpha 2 globulines nous avons dosé les haptoglobines. Elles fixent l'hémoglobine dans l'organisme. Les doses normales varient entre 100 et 300 mg %. Nous avons fait ce dosage à 16 femmes et 2 hommes. La majorité des sujets étaient normaux (72,3 %). Il y avait 25 % d'augmentation essentiellement chez les femmes et 2, 7 % de diminution.

3) Dans le groupe des béta globulines nous avons dosé la transferrine et l'hémopexine.

a) la transferrine :

elle sert au transport du fer dans l'organisme. Les doses normales varient entre 200 et 400 mg%. Nous avons fait ce dosage chez 16 femmes et 2 hommes (ce n'étaient pas les mêmes que précédemment). Il y avait 61 % des sujets normaux et 39 % présentant une augmentation (uniquement des femmes).

b) l'hémopexine :

elle fixe l'hème dans l'organisme. Les doses normales varient entre 70 et 130 mg %. Les mêmes sujets étaient examinés et nous notions 19 % de taux abaissés chez les femmes.

4) Dans le groupe des gamma globulines nous avons dosé les trois principales immunoglobulines. Nous avons examiné 11 sujets dont 9 femmes et 2 hommes.

a) Ig A :

les doses normales varient entre 90 et 250 mg %. Il y avait 72, 7 % d'augmentation (78% de femmes et 50 % d'hommes) et 9, 3 % de diminution.

b) Ig G :

les doses normales varient entre 800 et 1 800 mg %. Il n'y avait que 27, 7 % d'augmentation (seulement parmi les femmes).

c) Ig M :

les doses normales varient entre 60 et 250 mg %. La majorité des sujets sont normaux puisque seulement une femme présente une augmentation.

V) DISCUSSION

Les examens biologiques pour tester les protéines en quantité et en qualité sont nombreux, relativement complexes et onéreux. Aussi si un seul doit être fait nous pensons que c'est l'électrophorèse.

Par ce seul examen nous pouvons apprécier la protéinémie, l'albuminémie, la globulinémie et les immunoglobulines. Dans cette étude nous ne trouvons pas d'hypoprotéinémie majeure. Ceci est en accord avec tous les auteurs que nous avons cité précédemment mais s'oppose aux résultats avancés par BING, ALBRIGHT, TIZZANI, LOEPER, CHARMOY qui notent une hypoprotéinémie nette augmentant avec l'âge.

Chez le rat USMAKOVA et ALEKSEEVA ont noté la baisse du taux de sérum-albumine chez les animaux âgés. Cette diminution de la sérum-albumine chez l'animal âgé paraît due au fait que chez les animaux, comme l'a montré HRADOVEC, la vitesse des microsomes hépatiques se trouve notablement diminuée ; pour cet auteur ce phénomène serait en rapport avec la présence d'inhibiteurs de cette incorporation au niveau du suc cellulaire et non avec la diminution de l'équipement enzymatique nécessaire à ces synthèses. En effet au niveau des cellules hépatiques elles-mêmes la teneur en protéines totales augmente avec l'âge des animaux.

Cette hypo-albuminémie est la manifestation la plus constante des troubles protidiques du vieillard. Ceci est certainement dû pour la majorité des cas à une hypoalimentation dont les origines sont diverses.

On peut classer schématiquement les carences protidiques en trois grandes catégories selon l'étiologie:

- réduction des ingesta :une enquête diététique nous a rappelé que sur le plan des apports il y avait une parfaite concordance entre la ration alimentaire théorique du vieillard et celle reçue effectivement au Haut-Lévêque. Si cette réduction ne peut-être envisagée on peut émettre l'hypothèse d'une réduction des ingesta dans le cadre d'une certaine pathologie : intoxications diverses (tabac, alcool), maladies cachectisantes, dyspepsies,..

- augmentation des excréta : certaines spoliations digestives sévères et surtout prolongées peuvent entraîner un syndrome d'hypoprotidémie ; voici quelques causes que nous avons relevées : rectocolite hémorragique, entéropathies exsudatives, suppurations bronchiques, ponction d'ascite répétées...

- augmentation non compensée des besoins de l'organisme : elle s'observe au cours de très nombreuses agressions quelles soient infectieuses, traumatiques ou neurologiques.

Pour expliquer ces phénomènes d'hypoalimentation, en dehors de toutes pathologies organiques citées ci-dessus, FABREGOULE disait (25) : "L'hypoprotidémie modérée et l'hyposérumalbuminémie ne peuvent s'expliquer par des carences d'apport mais plutôt par des troubles de l'assimilation (mauvaise denture, déficit des sécrétions digestives), facteurs psychologiques ou psychiques, à l'origine de refus alimentaires ou d'anorexie".

Cette hypoalimentation est certainement à l'origine de l'augmentation du métabolisme catabolique par rapport au métabolisme anabolique entraînant ainsi une diminution de la masse corporelle et l'hypoalbuminémie.

La relative normoprotéinémie, l'hypoalbuminémie et la baisse du rapport SA/SG a pour conséquence mathématique l'augmentation des globulines : ceci se vérifie dans notre statistique en regardant les résultats. WOODFORD écrivait dans un article (59) que cette compensation au niveau des globulines était nécessaire pour maintenir la pression osmotique". Ce serait là un des mécanismes de régulation dont parle A. RUIZ TORRES.

L'augmentation sensible (43 et 48 %) des alpha 2 et des gamma globulines en dehors de la présence d'escarres, d'infections chroniques patentes, semble due, à notre avis, aux infections latentes telles que les infections bronchiques ou urinaires.

Ces quelques lignes semblent contredire le paragraphe vu ci-dessus : augmentation des globulines de façon compensatrice. Mais après calcul nous remarquons que l'augmentation des globulines devrait être de l'ordre de 35 % ce qui est le cas pour les alpha 1 et les béta globulines. Donc environ 10 % de l'augmentation des alpha 2 et des gamma globulines sont pathologiques. Très peu de malades présentent des escarres (2 %) et en principe nous avons éliminé tous les sujets ayant une infection patente. Nous croyons donc que ces 10 % sont dus à des infections latentes. Au sujet de ces infections et plus particulièrement les infections urinaires nous avons été frappé au Haut-Lévêque par leur importance au cours d'une expérimentation sur l'étude d'un antibiotique à tropisme urinaire.

Nous n'avons pas parlé et nous ne parlerons pas dans cette thèse des thérapeutiques proposées pour résoudre les problèmes soulevés ici. L'arsenal thérapeutique est pourtant imposant : anabolisants, extraits hépatiques, vitaminothérapie. BOURLIERE disait : "on ne peut espérer reculer l'échéance fatale à moins de verser délibérément dans la science fiction". Sans être aussi fataliste nous avons constaté qu'il ne sert à rien de vouloir à tous prix compenser ces hypoalbuminémies par une thérapeutique quelconque. Une bonne alimentation, de bons soins, un peu de chaleur humaine peuvent redonner le goût à la vie à nos vieillards. Ce nursing doit être le fait du personnel médical et paramédical (en général il est fort bien fait au Haut-Lévêque) et de l'entourage familial et amical du malade : mais souvent le conjoint est mort, les amis (es) sont loin ou disparus (es) et certains enfants abandonnent leur mère ou leur père.

CONCLUSIONS DU PREMIER CHAPITRE.

Dans ce premier chapitre nous avons donné les résultats de notre étude personnelle. Nous avons exposé au début nos méthodes d'étude et plus particulièrement les techniques d'électrophorèse sur CELLOGEL,

d'immunoélectrophorèse et d'immunodiffusion.

Puis nous avons présenté nos sujets avant de donner nos résultats dans deux grands tableaux et de les commenter : la protéinémie est relativement normale, l'hypoalbuminémie est majeure, les alpha 1 et les béta globulines sensiblement normales, les alpha 2 et les gamma globulines élevées.

Les immunoglobulines A sont élevées par rapport aux Ig G et Ig M. Les différentes globulines restent dans les limites de la normale au dosage.

Nous avons enfin discuté nos résultats.

oo o o

DEUXIEME CHAPITRE

PROBLEMES DIAGNOSTIQUES

°°°

La découverte de paraprotéinémies en milieu âgé n'est pas rare depuis que l'électrophorèse est devenue un examen systématique. Dès 1944 WALDENSTROM avait préssenti l'existence de paraprotéines non myélomateuses. On a donné différents noms à ce constituant protéique anormal lorsqu'il ne s'agit pas de maladies de KAHLER ou de WALDENSTROM : constituant M, paraprotéine, dysglobuline, dysgammaglobuline, gammopathie monoclonale. Nous avons vu à ce sujet que les diagnostics ne sont pas évidents (se reporter à l'étude bibliographique page 34).

A travers 6 observations nous espérons montrer ces problèmes de myélomes, maladie de Waldenstrom et de paraprotéinémie.

OBSERVATION N° 1 :

Madame BAR... 89 ans entre au Haut-Lévêque le 3 février 1971 pour perte de mémoire après un bref ictus.

Cette malade présente une asthénie majeure et une hypertension artérielle (19-11 en moyenne). La numération-formule pratiquée à l'entrée montre une légère anémie. (3 300 000 hématies et 8, 5 gr d'hémoglobine) des leucocytes normaux en quantité mais pas en qualité : 3 myélocytes et 2 métamyélocytes sont présents.

La vitesse de sédimentation est de 72 à la première heure et de 102 à la deuxième heure. L'électrophorèse note une hyperprotéinémie à 87 g/l et une hypergammaglobulinémie à 29, 1 g/l. Devant cette augmentation nous pratiquons une immunoélectrophorèse mais pas de dosage. Celle-ci nous révèle une augmentation des gammaglobulines avec une majorité d'Ig G.

La ponction sternale montre : "lignée rouge, grannuleuse, mégacaryocytaire bien représentée ; augmentation nette du nombre des cellules à grannulations éosinophiles. On observe avec une fréquence très anormale des éléments de la série plasmocytaire à différents stades de leur évolution : on peut se demander si certaines cellules en mitose n'apparaissent pas à cette série. Ce fait amène à envisager l'hypothèse d'une maladie de Kahler".

Une radiographie du squelette montre deux images lacunaires à l'emporte-pièce au niveau du crâne.

Tous ces résultats sont en faveur d'une maladie de Kahler que nous laissons sans traitement en l'absence d'évolutivité. En effet trois ans après nous pouvons refaire une étude de cette malade. L'anémie est toujours présente. Il n'y a plus d'éléments blancs anormaux. La vitesse de sédimentation est toujours élevée (80-120). L'électrophorèse montre encore une hyperprotéinémie et une hypergammaglobulinémie G (avec un dosage à la limite supérieure de la normale : 1 800 mg%). Une nouvelle ponction sternale est faite et montre : "moëlle pauvre dans laquelle toutes les lignées sont partiellement diminuées. On observe d'assez nombreux plasmocytes (8%) dont la chromatine en motte est accentuée.

L'archoplasme est nettement visible dans un cytoplasme hyperbasophile. On remarque également une augmentation des éosinophiles. Conclusions : augmentation plamocytaire dans une moëlle pauvre".

La radiographie montre les mêmes images que précédemment plus une ostéoporose au niveau de la colonne vertébrale. Il n'existe pas de protéinurie de Bence-Jones.

Ces résultats peu différents de ceux de 1971 nous amènent à discuter le diagnostic. Il existe certes des maladies de Kahler sans dysglobulinémie mais elles sont exceptionnelles. Il y a malgré tout une anémie (mais légère), une hyperprotéinémie, une ponction sternale et une radiographie en faveur du myélome, mais il n'y a pas d'évolutivité de la maladie.

S'agit-il vraiment d'une maladie de Kahler "d'évolution cyclique" ou alors d'une banale dysglobulinémie avec une simple perturbation médullaire ? Seule l'évolution pourrait nous le montrer.

OBSERVATION N° 2 :

Madame Lex... 75 ans entre dans le service en mars 1974 pour un ramollissement sylvien. C'est une femme amaigrie, anorexique et présentant des douleurs lombaires. La numération-formule montre une anémie (3 500 000 hématies et 9 g d'hémoglobine), une leucocytose à 12 300 blancs ; les plaquettes sont à 100 000 éléments. La vitesse de sédimentation est de 6 à la première heure et 17 à la deuxième heure. L'électrophorèse montre une hypoprotéinémie, une hypoalbuminémie, des globulines apparemment normales en quantité mais avec un pic monoclonal au niveau des gamma globulines migrant le plus lentement. L'immunoélectrophorèse note une élévation des Ig G qu'un dosage confirme (2 000 mg%). Celles-ci sont composées essentiellement de

chaines légères lambda. La radiographie du squelette montre un simple tassement de L4-L5 en faveur, nous dit le radiologue, d'une maladie de Kahler.

Devant tous ces éléments le diagnostic de myélome a été retenu et la malade traitée par Alkéran. Mais le diagnostic est-il bien sûr ? Il n'y a pas de protéinurie de Bence-Jones, pas d'hyperprotéinémie, la ponction sternale est normale.

OBSERVATION N° 3

Madame Tor... 75 ans entre dans le service en février 1973 pour se reposer. En effet elle vient de subir une mammectomie gauche pour une mastose bénigne de type adéno-fibromateux, ainsi qu'une hystérectomie pour un fibrome utérin. A l'entrée elle subit des examens systématiques. La numération-formule est normale. La vitesse de sédimentation est à 8-19. L'électrophorèse montre des gammaglobulines à 16 g/l mais présentant un pic monoclonal. L'immunoélectrophorèse révèle que ce sont les Ig G qui sont perturbées mais les dosages ne notent pas d'augmentation (1 600 mg%). Ces Ig G sont composées de chaines légères kappa. La ponction sternale montre : "étalements riches en tissus hématopoïétique. Toutes les lignées cellulaires sont représentées à tous les stades de leur évolution. Les éléments souches sont nombreux avec des figures de mitoses. Présence de mégacaryocytes en queue de frottis. Absence d'éléments atypiques. Conclusion : moëlle normale".

Le reste de l'examen clinique, biologique et radiologique est normal. Nous émettons alors l'hypothèse d'une paraprotéinémie monoclonale bénigne. Mais un élément en défaveur apparait récemment : tumeur du sein droit en évolution. De nouveaux examens biologiques ne montrent rien de différents. Cette paraprotéinémie est-elle le signe annonciateur d'une néoplasie ? L'évolution nous le dira.

OBSERVATION N° 4

Monsieur Lou... entre dans le service en 1972. Il présente une néoplasie laryngée traitée par cobaltothérapie. La numération-formule est normale et la vitesse de sédimentation est à 35-60. L'électrophorèse montre une hypoprotéinémie et une hypoalbuminémie. Les gammaglobulines normales en quantité présentent un pic monoclonal. L'immunoélectrophorèse montre que ce sont les Ig G qui sont perturbées mais un dosage ne révèle rien (1680 mg%). La ponction sternale est faite et montre : " moëlle riche contenant de nombreux éléments granuleux éosinophiles représentant 25 % de la population médullaire. Les autres lignées abondantes sont normales en quantité et au point de vue morphologique. Les mégacaryocytes sont nombreux. Conclusion : forte réaction éosinophile dans une moëlle riche".

Nous ne relevons aucune autre anomalie clinique, biologique et radiologique. Nous concluons à une paraprotéinémie que nous rattachons à la néoplasie laryngée. Le malade meurt au début de 1974.

OBSERVATION N° 5

Monsieur Grav... entre dans le service en 1966 pour une cirrhose hépatique décompensée. Le traitement permet au malade de récupérer. Il reste malgré tout anorexique et asthénique, fragile aux infections pulmonaires.

En 1971 une électrophorèse montre une hypoalbuminémie, une gammaglobulinémie à la limite supérieure de la normale avec une bande monoclonale dans les gamma rapides.

Vers la fin de 1973 une nouvelle électrophorèse nous montre la même chose. L'immunoélectrophorèse note alors une augmentation des Ig M. Nous n'avons pas eu la possibilité de pratiquer des dosages, le sujet ayant redécompenser sa cirrhose et mourant peu après. Cependant la numération-formule était normale ainsi que la vitesse de sédimentation. La protéinémie était sensiblement normale (existence de quelques éléments lymphoplasmocytaires). Nous concluions alors à une dysgammaglobulinémie M de type waldenstromienne due à la cirrhose.

OBSERVATION N° 6

Madame Gard... 67 ans est vue en consultation par le professeur GALLEY. Cette femme présente une dyspnée d'effort, une arythmie avec fibrillation auriculaire. La numération-formule montre une anémie à 2 450 000 hématies et 8 g d'hémoglobine, avec 4400 blancs (27 % de polynucléaires et 61% de lymphocytes et présence de quelques cellules hyperbasophiles mono ou plamocytaires). L'électrophorèse montre une hypoalbuminémie et surtout une hypergammaglobulinémie (34, 9 %) avec un pic monoclonal dans les gamma migrants le plus rapidement. L'immunoélectrophorèse montre qu'il s'agit de gammaglobulines M et le dosage les note très élevées. Le myélogramme révèle : "moëlle peu abondante relativement riche en éléments nucléés. Les trois lignées médullaires sont représentées à différents stades de leur évolution. Il y a une nette hypoplasie de la série granuleuse. Il existe surtout une infiltration lymphoïde importante (à la morphologie du petit lymphocyte). Cet aspect cytologique est en faveur d'une maladie de Waldenstrom". Et c'est effectivement ce diagnostic qui a été porté.

DISCUSSION

Au début de ce chapitre nous disions qu'il n'était pas rare de découvrir des dysglobulinémies grâce à l'examen électrophorétique systématique. Dans notre étude nous avons découvert environ 5 % de dysgammaglobulinémies, ce qui représente à peu près le pourcentage que donne AXELSSON (cité dans le deuxième chapitre de la première partie).

Ces manifestations semblent donc appartenir essentiellement aux personnes âgées et représenteraient un phénomène de vieillissement. La limite entre le normal et le pathologique est là, assez difficile à faire.

Claude BERNARD attribue la sénescence au fait que l'organisme a de plus en plus de mal à maintenir son homéostasie. Après les études anatomiques, physiologiques, pathologiques, chimiques sur le vieillissement on s'intéresse davantage actuellement à la biologie cellulaire et moléculaire.

Le vieillissement cellulaire serait dû surtout à des phénomènes de mutations somatiques et pour CURTIS ce serait là une cause majeure.

LEMAIRE (61) dans un article nous en donne quelques aperçus. Tout d'abord il faut redéfinir le mot "mutation" ; il s'agit pour les gérontologues d'un dérèglement de l'information provenant des gènes et pouvant affecter les différents rouages de la formation des protéines depuis ces gènes jusqu'aux ribosomes. Cela expliquerait la possibilité d'erreur de replication au niveau de l'ADN et de l'ARN messager ou de transport, d'anomalies de structure (liaisons covalentes supplémentaires inter ou intra moléculaires), d'erreurs de transcription ou de translation. Ces phénomènes auraient pour conséquences :

- soit la formation de clones cellulaires indésirables ;
- soit la synthèse d'enzymes non conformes ;
- soit l'élaboration d'analogues nucléotiques à partir d'acides nucléiques ou d'analogues protéiques à partir d'amino-acides, révélés à l'électrophorèse.

Ces manifestations qui surviennent avec l'âge sont compensées ou corrigées, mais plus ou moins bien. Un de ces mécanismes de compensation proviendrait du système immunitaire et surtout des lymphocytes (qui détruisent les cellules non conformes).

Les processus auto-immuns engendrés par les mutations somatiques jouent un rôle important dans la sénescence. Les phénomènes de mutation et de compensation sont à l'origine de la théorie immunologique de WALFORD sur le vieillissement. Les paraprotéines seraient peut-être alors la traduction de ces manifestations immunitaires rencontrées chez le vieillard.

CONCLUSIONS DU DEUXIEME CHAPITRE

Les observations que nous avons rapportées peuvent être regroupées deux par deux. Dans les deux premières se pose le problème du myélome : ni l'une ni l'autre des observations ne concluent à un diagnostic certain. Dans les deux suivantes nous n'avons pas affirmé la présence de paraprotéines bénignes ou idiopathiques en raison de la tumeur du sein en évolution et de la néoplasie laryngée. Enfin dans les deux dernières nous avons vu le problème des macroglobulinémies. La n° 5 révélait la présence d'un constituant M (ou monoclonal immunoglobulin components) dû certainement à la cirrhose et la n° 6 révélait une maladie de Waldenstrom.

CONCLUSIONS GENERALES

°°°°

Nous avons partagé notre thèse en deux parties distinctes. La première nous a rappelé quelques théories sur le vieillissement quelques notions sur le bilan azoté et sur les protéines sériques et nous a fait connaître des études pratiquées sur ce sujet. La deuxième partie était consacrée à nos travaux : une étude statistique et une étude de 6 observations.

- I -

La première partie a été divisée en deux chapitres. Le premier chapitre était composé de quatre paragraphes. Le premier était consacré aux phénomènes du vieillissement : nous y avons exposé brièvement les travaux entrepris. En effet les recherches faites sur ce sujet sont nombreuses. Aussi nous sommes nous limités à donner quelques résultats et théories ; nous avons vu que WALFORD avait une théorie immunologique : " le vieillissement serait la conséquence d'une contiguité longtemps prolongée de cellules en dysharmonie immunologique, constituant une réaction d'histoincompatibilité faible (58)".

Puis avec les travaux de RUOL sur l'eau et le sel nous avons constaté que l'eau totale dans l'organisme, rapportée à la surface et au poids du corps, diminuait chez le vieillard.

Les travaux de VERZAR nous ont appris que le collagène était un des éléments qui permettait de déterminer l'âge biologique. En effet celui-ci trempé dans l'eau chaude se contracte et le poids nécessaire pour empêcher cette contraction est plus grand chez le vieillard. A. RUIZ . TORRES notait que la fraction de collagène insoluble augmentait par rapport à la fraction soluble chez la personne âgée.

Le deuxième paragraphe était réservé au bilan azoté. Un bref rappel nous a permis de suivre l'histoire de l'azote, de sa découverte à son intégration indispensable dans l'alimentation de l'homme sous forme de protéines. L'homme a besoin d'une ration protidique suffisante au-dessous de laquelle l'azote éliminé devient supérieur à l'azote ingéré. A ce "besoin d'entretien" nous avons ajouté la notion de "besoin minimum" et de "besoin de fonctionnement". Mais la qualité de ces protéines est aussi importante que la quantité : en effet les substances azotées simples que sont les acides aminés sont répartis en deux groupes : les acides aminés indispensables et les autres et le mot "indispensable" doit prendre là toute sa valeur.

Dans un troisième paragraphe nous avons abordé l'étude des protéines sériques. Dans un premier temps nous avons donné la structure des protéines : primaire, secondaire, et tertiaire. Puis nous avons exposé quelques méthodes d'étude ; tout d'abord les méthodes permettant le dosage de la protéinémie (biuret, LOWRY..), puis celle des différentes fractions protéiniques par l'électrophorèse sur acétate de cellulose, et ensuite l'appréciation des différentes globulines par l'immunoélectrophorèse. Enfin nous avons présenté une classification électrophorétique des protéines : la sérumalbumine, les globulines

(alpha 1, alpha 2, béta), les immunoglobulines. Nous avons dit à chaque fois quels étaient leurs rôles, leur importance et les principales perturbations rencontrées.

Le deuxième chapitre a été entièrement consacré aux travaux antérieurs. Nous avons exposé quatre statistiques consacrées aux protéines sériques chez le vieillard (toutes étaient différentes par le nombre de sujets, les techniques de laboratoire, le choix des malades, mais arrivaient pratiquement aux mêmes conclusions : l'hypoalbuminémie est le signe majeur des troubles protéiniques de la personne âgée). Puis nous avons donné un compte-rendu d'études portant sur les paraprotéinémies monoclonales.

- II -

Cette deuxième partie a été divisée en deux chapitres. Le premier était réservé à une étude statistique et se composait de plusieurs paragraphes. Le premier rapportait les techniques de laboratoires utilisées. Les électrophorèses étaient faites sur CELLOGEL, les immunoélectrophorèses sur des plaques que nous avions préparées nous-même.

Dans le deuxième paragraphe nous avons présenté nos sujets, ce qui a donné lieu à trois classifications : par âge, sexe et état général (valides, invalides, semi-valides).

Nous avons ensuite donné nos résultats sur deux grands tableaux : un pour les résultats globaux et un pour les résultats en fonction des trois classifications précédentes.

Puis nous les avons commentés.

L'électrophorèse a montré que :

- la protéinémie varie peu et a tendance à diminuer avec l'âge.

- l'hypoalbuminémie est la variation majeure et celle-ci est d'autant plus importante que le sujet est plus vieux et plus invalide.

- le rapport SA/SG varie dans les mêmes proportions que précédemment.

- les alpha 1 globulines sont pratiquement normales.

- l'augmentation des alpha 2 globulines est relativement importante mais varie peu avec l'âge ou l'état général.

- les béta globulines sont faiblement augmentées.

- les gamma globulines sont autant perturbées que les alpha 2 globulines.

Toutes les immunoélectrophorèses étaient perturbées. Mais les treize sujets présentaient tous des anomalies à l'électrophorèse au niveau des gamma globulines. Par contre les dosages de protéines nous ont montré que :

- les Ig A étaient pratiquement toutes élevées tandis que les Ig G variaient peu et les Ig M pratiquement pas.
- la majorité des sujets avaient des globulines normales.

Dans le deuxième chapitre nous avons rapporté six observations. Celles-ci concernaient des malades explorés ou non dans l'étude statistique. La première retraçait l'histoire d'une malade présentant une ponction sternale et une électrophorèse en faveur d'un myélome mais qui n'évoluait pas, même après trois ans sans traitement. La deuxième nous montrait une malade présentant une électrophorèse, une immunoélectrophorèse et une radiographie en faveur d'un myélome.

La maladie de Kahler a été évoquée pour ces deux malades mais n'a jamais pu être affirmée.

Les deux observations suivantes montraient à l'électrophorèse un pic monoclonal isolé ; il n'y avait pas d'autres modifications biologiques mais un de ces malades avait une néoplasie laryngée et l'autre une tumeur du sein en évolution : était-ce là la traduction immunologique des manifestations cliniques ?

Enfin dans les deux dernières observations nous avons vu le problème d'une macroglobulinémie M. La cinquième montrait un pic dans les gamma M due certainement à la présence de la cirrhose hépatique du sujet, et la sixième démontrait l'existence d'une maladie de Waldenstrom.

°°°°°°

SERMENT

En présence des maîtres de cette École, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu,
Le Président de l'UNIVERSITE DE BORDEAUX II :
H. BRICAUD

Vu, bon à imprimer,
Le Président de Thèse :
H. CHOUSSAT

Vu et bon à imprimer,
Bordeaux, le 8 octobre 1974
Le Chancelier des Universités :
R. PAULIAN

BIBLIOGRAPHIE

1. ACHESON (Roy) - Serum protein in a population sample of male aged 65-85 years. Gerontologia 1962, 6, 193.

2. ALBANESE (A.) - In protein and amino-acid nutrition. Academic press, New-York, 1959, 1 vol.

3. AXELSON (U.), BACHMAN (R.) - Frequency of pathological proteins in 6995 sera from an adult population. Acta medica scand. 1966 179, 235.

4. BARROWS (Ch.) - The effect of age on proteins synthesis. 8th international symposium of gerontology. 1969, 1 vol., 179.

5. BECK (H.), BERTHAUX (P.) - Bilan de l'azote. Rev. franç. géront. 1970, 11, 283.

6. BECK (H.), JARNIOU (A.) - Paraprotéinémie monoclonale idiopathique bénigne. Rev. franç. géront., 1971, 17, 23.

7. BERTHAUX (P.), DEVILLECHABROLE (A.), BRIBET (F.) - Paraprotéinémie monoclonale assymptomatique avec plasmocytose médullaire stable. Rev. franç. géront. 1966, 12, 1061.

8. BIED (J. C), CHAPUY (P.), VIGNON (G.) - Valeur de la sérologie rhumatoïde chez les sujets âgés. Rev. franç. géront. 1971, 17, 7.

9. BILSKI-PASQUIER, ZITTOUN - Paraprotéinémie Ig G et Ig A non myélomateuses.
Sem. hop. Paris 1968, 44, 145.

10. BOTHIER (F.), MOREL, CROIZAT - L'électrophorèse des protéines.
Le sang 1960, 31, 405.

11. BLANC - Aspects biochimiques de la nutrition protidique.
Rev. méd. suisse 1966, 85, 739.

12. BOSELLA-Altération protéinémique de la vieillesse.
Rev. méd. Liège. 1950, 5, 665.

13. BOTTIGER LE -Ultracentrifugal plasma protein pattern and age in healthy men.
Acta medica scand. 1966, supp. 445.

14. BOUR (H.) - Traitement de la dénutrition protidique.
Cahiers du coll. méd. 1966. n° 1, 7.

15. BUCKLEY (C. E.) - The effect of aging on human serum immunoglobulin concentration.
J. Immun. 1970, 105, 964

16. BOURLIERE (F.) - The future research in the biology of ageing.
Excerpta medica. 1964, 7, 305

17. CALLISTER (MC), HARRISSON (JR), GUCKIN (MC) Primary macroglobulinemia.
Amer. med. 1967, 43, 395.

18. CHAPUY (P.) VIGNON (G.) - protéines sériques et vitesse de sédimentation chez les sujets âgés.
Lyon méd. 1970, 224, 421.

19. CHARMOY (P.) - Etude des protéines du sérum chez le vieillard.
Thèse médecine Lille 1964.

20. COSCELLI (C.) - Aspects of the blood protein in the aging.
Acta geront. Milano 1965, 15, 213.

21. DARK (AJ) - Accumulation of fibrillar protein in the aging human lens capsuls.
Arch. ophtal. 1969, 15, 203.

22. DERYCKE (C.), FINE (JM) - Dysglobulinémies essentielles chez les sujets âgés.
Nouv. rev. franç. hémato 1965, 5, 729.

23. ELENS (A.) - Ageing collagen and enzymatic activity in two strains laboratory mouse.
Exp. geront. 1970, 5, 145.

24. FABREGOULE (M.), BOURGAIN (JP.) - Les dysglobulinémies d'apparence essentielle chez le sujet âgé.
Exp. Lille méd. 1968, 13, 892.

25. FABREGOULE (M.) - Protéines sériques et sénescence.
Ant. Méd. 1972, 6, 363.

26. FERRI (S.) - Electrophoretic study of serum protein in normal toggenburg female goats with aging.
Arch. vet. ital. 1970, 21, 119.

27. FINE (JM.) - Aspects actuels ou diagnostics des dysglobulinémies.
Transfusion 1967, 10, 157.

28. FREART - Le myxoedème du troisième âge.
Thèse médecine Lille 1969.

29. GRASSI (B.) - The serum immunoglobulin pattern in senescence.
Cli. med. 1968, 49, 790.

30. GRAUX (P.), BIZERTE (G.), CHARMOY (P.) - Etude des protéines du sérum chez le vieillard.
Rev. franç. géront. 1966, 12 ; 315.

31. GROULADE, JACQUELINE, TIZZANI - Variations physiologiques des protéines plasmatiques de l'adulte et du vieillard.
Rev. méd. Lyon. 1956, 7, 393.

32. HAFERKAMP (O.) - Serum protein in an aging population with particular referance to evaluation of immunoglobulin and antibitodies.
Gerontologia. 1966, 12, 30.

33. HANH (HP.) - The regulation of protein synthesis in the aging cell.
Exp. geront. 1970, 5, 323.

34. HALLEN (J.) - Frequency of anormal serum globulin in the aged.
Acta med. scand. 1963, 173, 737.

35. HAMMACK (WJ.) - Idiopathic paraproteinemia.
Clin. research. 1965, 13, 274.

36. HEIMER (R.) Globulins ressembling R.F. in serum of the aged.
Amer. med. 1963, 35, 175.

37. HUET (J.) - Gerontology in 1964. Excerpta medica.
1964, 7, 351.

38. LEHNINGER (A.) - Biochimie.
Flammarion médecine-sciences 1973.

39. LIEBIG - Chimie organique appliquée à la physiologie végétale et à l'agriculture.
Paris Fortin et Masson. 1842, Ivol.

40. MAZARE (Y.), GROULADE (J.) - L'équilibre protéique plasmatique chez le vieillard.
Jour. méd. Lyon. 1960, 10, 1221.

41. NICOLADE (D.), ASLAN (A.), DAVID (C.), DIMITRESCU (Z.) - Recherche sur le métabolisme protidique chez le vieillard.
Rev. franç. géront. 1966, 15, 267.

42. PATTAY (J.) - L'alimentation parentérale protidique.
La clinique 1965, 60, 37.

43. PEQUIGNOT, VIGNIT, MAUJOL, SOMMIER - Alimentation et état de santé des vieillards vivant isolément.
Bull. INSERM 1967, 22, 607.

44. RAFSKY (H.) - An electrophoretic analysis of the plasma protein in the aged.
Amer. med. 1949, 217, 206.

45. RIEDER (HP.), NUSSELI (I.) - Serum protein in der agarel elektrophorese.
Clin. chim. acta. 1969, 24, 159.

46. ROCHE, DERRIEN - Les protéines plasmatiques.
Exposés manuels de biochimie médicale.
1945, 5, 33.

47. ROUXEL (A.), PERLIER (G.), LEMAIRE (M.) - Sédimentation érythrocytaire accélérée du sujet âgé et protéines plasmatiques.
Ouest méd. 1971 n° 13, 101.

48. RUOL (A.), MENOZZI (L.) - Métabolisme de l'eau et du sel chez le vieillard
Excerpa medica. 1963, suppl. 31.

49. SCHOENHEIMER (R.) - The dynamic state of body constituants.
Harvard university press. 1 vol., 1962.

50. SELIGMAN (M.) - Les globulines myélomateuses ne sont pas pathognomoniques de la maladie de KAHLER.
Presse méd. 1967, 32, 1631.

51. SANDOR (G.), SANDOR (M.) - Composition des protéines sériques.
An. biol. clin. 1970, 28, 309.

52. TERROINE - Métabolisme de l'azote (dépense, besoin couverture).
Presses universitaires de France Ivol. 1933.

53. TREMOLIERES (J.) - Etiologie et traitement des syndromes de dénutrition.
Bull. soc. méd. hop. Paris 1965, 126, 1091.

54. VERZAR (F) - The aging of collagen.
Science amer. 1964, 208, 104.

55. VESIN (P.), WENISCH (Ch.) - Paraprotéinémie IgM idiopathique ou maladie de Waldenstrom à Minima.
La presse médicale. 1970, 49, 2185.

56. WALDENSTROM (J.) - Incipiens myelomatosis in essential hyperglobulinemia with fibrinopenia a new syndrom.
Acta Méd. scand, 1963, 163, 342.

57. WALFORD (RL) - Further considerations towards an immunologic theory of aging.
Exp. geront. 1964, 1, 67.

58. WIDHACK (R.) - Verlaufbeobachtungen bei paraprotienamien.
Deutsch. med. 1969, 94, 157.

59. WOODFORD (E.), ALVAREZ (AS.)- Patterns in normal and pathological aging.
Gerontologia. 1964, 10, 86.

60. ZIRONI - Métabolisme de l'eau.
Rev. franç. géront. 1970, 11, 215.

61. LEMAIRE (A.) - Sénescence.
Nouv. presse méd. 1973, 2, 301.

*

EDITIONS BERGERET 71/73, rue Leyteire 33000 BORDEAUX T. (56) 91 12 59

TABLE DES MATIERES

°°°°°

Pages

INTRODUCTION 2

PREMIERE PARTIE :
QUELQUES RAPPELS FONDAMENTAUX. 5

PREMIER CHAPITRE : RAPPELS. 7

I) Mise au point sur le vieillissement 7

II) Le bilan azoté 12

A) besoins quantitatifs d'azote 16

B) besoins qualitatifs d'azote 17

III) Les protéines plasmatiques 18

A) structure des protéines 18

1 - Structure primaire 18
2 - Structure secondaire 21
3 - Structure tertiaire 21

B) rappels sommaires des méthodes d'étude 21

1 - dosage de la protéinémie 21
2 - électrophorèse 22
3 - immunoélectrophorèse 24

C) classification des protéines sériques 24

1 - sérum-albumine 24
2 - glycoprotéines 27

a) alpha 1 globulines 27
b) alpha 2 globulines 27
c) béta globulines 28

Pages

3 - immunoblobulines 28

CONCLUSIONS DU PREMIER CHAPITRE 32

DEUXIEME CHAPITRE :

PROTEINES SERIQUES AU COURS DU VIEILLISSEMENT : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE 34

I) Altération protéinémique de la vieillesse 34

II) Etude des protéines du sérum chez le vieillard 36

III) Protéines sériques et sénescence 36

IV) Protéines sériques et vitesse de sédimentation chez les sujets âgés à propos de 100 cas 38

V) Paraprotéines monoclonales idiopathiques bénignes 40

CONCLUSION DU DEUXIEME CHAPITRE 41

DEUXIEME PARTIE :

TRAVAUX PERSONNELS 43

PREMIER CHAPITRE :

ETUDE STATISTIQUE 44

I) Méthode d'étude 45

A) électrophorèse 45

B) immunoélectrophorèse 46

C) immunodiffusion 49

II) Présentation des sujets examinés 50

III) Résultats 51

Pages

IV) Commentaires 54

A) électrophorèse 54

1 - protéinémie 54
2 - sérum-albumine 56
3 - rapport SA/SG 59
4 - alpha 1 globulines 59
5 - alpha 2 globulines 61
6 - béta globulines 63
7 - gamma globulines 63

B) immunoélectrophorèse 65

C) dosage de protéines 66

1 - alpha 1 antitrypsine 66
2 - haptoglobines 66
3 - transferrine et hémopexine 67
4 - IgA, Ig G, Ig M 67

V) Discussion 67

CONCLUSION DU PREMIER CHAPITRE 70

DEUXIEME CHAPITRE :

PROBLEMES DIAGNOSTIQUES 72

observation n° 1 72
observation n° 2 74
observation n° 3 75
observation n° 4 76
observation n° 5 76
observation n° 6 77

Discussion 78

CONCLUSION DU DEUXIEME CHAPITRE 79

CONCLUSIONS GENERALES 80

BIBLIOGRAPHIE 85

Pages

PLANCHES

N° I : tracé électrophorétique 25
N° II : tracé immunoélectrophorétique 26
N° III : représentation schématique d'une Ig G ... 29

TABLEAUX

N° I : les différentes fractions électrophorétiques 23
N° II : répartition des malades par âge et sexe 50
N° III : résultats globaux 52
N° IV : résultats en fonction de l'âge, du sexe et de l'état général 53

FIGURES

N° 1 : structure primaire d'une protéine 19
N° 2 : structure secondaire d'une protéine 20
N° 3 : structure tertiaire d'une protéine 20
N° 4 : électrophorégramme normal 47
N° 5 : dosage d'une protéine sérique 47
N° 6a: variation de la protéinémie en fonction de l'âge 55
N° 6b: variation de la protéinémie en fonction de l'âge chez l'homme 55
N° 6c: variation de la protéinémie en fonction de l'âge chez la femme 55
N° 7a: variation de la protéinémie en fonction de l'état général 57
N° 7b: variation de la protéinémie en fonction de l'état général chez l'homme 57

Pages

N° 7c : variation de la protéinémie en fonction de l'état général chez la femme 57

N° 8 : variation de l'albumine en fonction de l'âge 58

N° 9 : variation de l'albumine en fonction de l'état général 58

N° 10 : variation du rapport SA/SG en fonction de l'âge 58

N° 11 : variation du rapport SA/SG en fonction de l'état général 60

N° 12 : variation des alpha 1 globulines en fonction de l'âge 60

N° 13 : variation des alpha 1 globulines en fonction de l'état général 60

N° 14 : variation des alpha 2 globulines en fonction de l'âge 62

N° 15 : variation des alpha 2 globulines en fonction de l'état général 62

N° 16 : variation des béta globulines en fonction de l'âge 62

N° 17 : variation des béta globulines en fonction de l'état général 64

N° 18 : variation des gamma globulines en fonction de l'âge. 64

N° 19 : variation des gamma globulines en fonction de l'état général 64

TABLE DES MATIERES 91

EDITIONS BERGERET 71/73, rue Leyteire 33000 BORDEAUX T. (56) 91 12 59